

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

310

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 28 avril 1898, à 4 heures

PAR

Georges NOISETTE

NÉ LE 21 JUIN 1873 A VIGNEULLES (MEUSE)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX

EX-MONITEUR D'ACCOUCHEMENT A LA MATERNITÉ DE LARIBOISIÈRE

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

RECHERCHES

SUR LE

CHAMPIGNON DU MUGUET

PRÉSIDENT : **M. DIEULAFOY**, professeur.

JUGES. . { **MM. BOUCHARD**, professeur.
BALLET,
ROGER,

} agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—
1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 28 avril 1898, à 1 heure

PAR

Georges NOISETTE

NÉ LE 21 JUIN 1873 A VIGNEULLES (MEUSE)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX

EX-MONITEUR D'ACCOUCHEMENT A LA MATERNITÉ DE LARIBOISIÈRE

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

RECHERCHES

SUR LE

CHAMPIGNON DU MUGUET

PRÉSIDENT : **M. DIEULAFOY**, professeur.

JUGES. . { **MM. BOUCHARD**, professeur.
BALLET,
ROGER,

} agrégés.



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		Ch. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.		DEBOVE.
Anatomie pathologique.		LANNELONGUE.
Histologie.		CORNIL.
Opérations et appareils.		MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et Pharmacologie.		TERRIER.
Thérapeutique.		POUCHET.
Hygiène.		LANDOUZY.
Médecine légale.		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.		LABOULBENE.
		CHANTEMESSE.
Clinique médicale.		POTAIN.
		JACCOUD.
		HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.		DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.		JOFFROY.
		RAYMOND.
Clinique chirurgicale.		BERGER.
		DUPLAY.
		LE DENTU.
Clinique ophtalmologique.		TILLAUX.
Clinique des voies urinaires.		PANAS.
Clinique d'accouchements.		GUYON.
		BUDIN.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef de tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

TÉMOIGNAGE DE SINCÈRE RECONNAISSANCE
ET DE FILIALE AFFECTION

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

PROFESSEUR DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROGER

MÉDECIN DE L'HOPITAL D'AUBERVILLIERS

MON CHER MAÎTRE,

C'est pour moi un devoir de vous adresser ici l'expression de ma profonde gratitude pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez toujours accueilli.

Pendant le temps trop court que j'ai passé dans votre service comme externe, vous m'avez initié à l'étude des maladies infectieuses et de leurs complications. Par votre enseignement, tant au lit du malade qu'au laboratoire, vous avez su m'intéresser aux problèmes de la pathologie générale, et vous m'avez montré l'importance de la microbiologie et de la médecine expérimentale pour résoudre les problèmes que soulève la pathogénie des maladies.

Enfin, vous avez bien voulu me proposer un sujet de thèse, m'ouvrir les portes de votre laboratoire et me prodiguer vos conseils au cours de mes recherches : c'est à vous que je dois le meilleur de mon travail.

Je vous en garderai toujours une profonde reconnaissance.

G. NOISETTE.

AVANT-PROPOS

Pendant le mois de septembre dernier, M. Roger examinant au microscope les concrétions blanchâtres d'un muguet buccal, développé chez un adulte au cours d'une tuberculose pulmonaire, y constatait la présence exclusive de levures, pour la plupart ovoïdes.

Ce fait se rapprochait sensiblement de celui décrit en 1893 par MM. Troisier et Achalme, dans lequel l'angine et le muguet avaient été causés par un *saccharomyces* véritable.

Il était donc curieux de chercher à identifier ces deux cas.

Pour cela, nous avons, sur les conseils de notre maître, examiné l'exsudat de plusieurs stomatites crémeuses, recueillies chez des enfants et des adultes au cours de maladies variées, et nous sommes vite arrivés à cette conclusion, que le muguet buccal se présente assez fréquemment sous cet aspect.

Nous trouvant ainsi en contradiction avec l'opinion classique, d'après laquelle ces productions pseudo-membraneuses sont constituées par les deux formes, globuleuse et filamenteuse du champignon du muguet, toujours associées l'une à l'autre, nous avons recherché si nous étions en présence d'un microorganisme

encore indéterminé ou simplement du *saccharomyces albicans*.

En cultivant comparativement sur les mêmes milieux les divers échantillons que nous avons recueillis, nous sommes arrivés à nous convaincre que tous présentent une somme de caractères généraux, suffisamment constants pour permettre de les considérer comme appartenant à la même espèce. Nous avons toutefois noté de nombreuses particularités, qui doivent faire penser à des variétés.

Exposer les caractères morphologiques de chacun d'eux, leurs rapports et leurs différences, étudier les symptômes et les lésions qu'ils déterminent, lorsqu'on les inocule aux animaux: tel est le but que nous nous proposons.

Arrivé au terme de nos études médicales, nous sommes heureux d'adresser un public remerciement aux maîtres qui nous ont dirigé et à qui nous devons nos connaissances cliniques et thérapeutiques.

Nous avons contracté une dette de reconnaissance envers M. le Docteur GRAUDEAU dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe pendant toute une année. Pussions-nous lui payer cette dette en souhaitant que, pendant tout le cours de notre carrière médicale, il nous soit donné de ne jamais oublier les leçons et les sages enseignements qu'il nous a toujours prodigués.

M. le Professeur agrégé MAYGRIER a bien voulu nous choisir comme moniteur d'accouchement à la Maternité de Lariboisière. C'est sous son intelligente direction que

nous nous sommes familiarisés avec la pratique parfois si difficile des accouchements et que nous avons fait plusieurs interventions.

Que nos autres maîtres dans les hôpitaux, MM. GÉRARD-MARCHANT, PIERRE DELBET, ACHARD, RIGAL, DANLOS, PÉRIER, ROCHARD, dont nous avons suivi les services en qualité de stagiaire ou d'externe, reçoivent ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions également nos excellents amis, MM. MALARTIC et CASTAIGNE, internes en médecine, et M. BERTHON, interne en pharmacie, du concours amical qu'ils ont bien voulu nous prêter.

M. le Professeur DIEULAFOY a daigné accepter la présidence de cette thèse. Nous sommes très touché de l'honneur qu'il nous fait et le prions d'agréer l'expression de notre vive gratitude.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

On s'est fait pendant longtemps une idée fausse de la nature du muguet. Aujourd'hui encore, si de savantes études et des recherches minutieuses nous ont appris les caractères morphologiques, les propriétés biologiques et l'action pathogène du champignon qui le produit, on est loin d'être fixé sur ses différentes variétés.

C'est en 1842 que Berg (de Stockolm) découvrit à l'aide du microscope la nature véritable de ce processus et le sépara définitivement des autres affections de la portion sus-diaphragmatique des voies digestives.

Cette découverte fut faite presque simultanément en France par Gruby qui présenta sur ce sujet un mémoire à l'Académie des Sciences.

Si donc on soumet à l'examen microscopique une parcelle de l'éruption buccale, on voit qu'elle est uniquement composée « d'un amas de plantes cryptogamiques » mélangées à des cellules épithéliales ou à du mucus buccal. « Chaque élément cryptogamique, ou individu est pourvu de racines, de branches et de

sporules. Les racines, cylindriques et transparentes, s'implantent dans les cellules de l'épithélium. Les branches également transparentes, divisées de distance en distance par des cloisons, renferment dans leur intérieur des corpuscules. Elles se divisent, se subdivisent et se bifurquent sous un angle très aigu, donnant des rameaux composés de cellules oblongues distinctes, qui possèdent un, deux ou trois noyaux ronds et transparents. Sur les parties latérales, on trouve çà et là des sporules, tandis que leurs extrémités en présentent une plus grosse ou un très grand nombre ».

Ces caractères trouvés constamment dans différents examens permettent à Gruby de conclure « que le muguet n'est autre chose qu'une plante cryptogame végétant sur la membrane muqueuse vivante ». Il la nomme *sporotrichium*.

A partir de cette époque, la nature végétale du muguet est définitivement admise, et tous les travaux qui suivent ne font que la confirmer, tout en apportant cependant de nombreux faits nouveaux sur la morphologie, la biologie et les modes de reproduction du parasite (1).

En 1855, Charles Robin (nous passons sous silence les travaux de Vogel (1847) et de Seux (1855) qui ne

(1) Grisolle cependant, en 1865, affirmait encore que le muguet est une concrétion qui se forme sur l'épithélium intact, concrétion formée des mêmes éléments que la plupart des fausses membranes. Quant au parasite spécial trouvé par Gruby, il ne constitue pas essentiellement la maladie. « Ce n'est qu'un épiphénomène. » (*Traité de pathologie interne*).

sont que des observations) réduit à deux les éléments fondamentaux du végétal : les filaments et les spores, tous deux états adultes du champignon auquel il donne le nom d'*Oidium albicans*.

Les filaments longs de 50 à 600 μ , larges de 3 à 4 μ , sont formés de cellules allongées, articulées bout à bout. Ils présentent des ramifications qui ne diffèrent du tronc principal que par la longueur. Cloisonnés d'espace en espace, et étranglés au niveau des cloisonnements, ils ne communiquent pas avec la cavité des cellules.

Ces cloisons limitent des chambres, dans lesquelles on trouve trois ou quatre cellules ovales, ou bien quelques granules moléculaires qui ont une teinte plus brillante que les filaments et nagent dans une substance homogène et transparente.

Les spores sphériques ou un peu allongées, à bords foncés et à centre brillant, renferment une fine poussière et parfois un ou deux granules moléculaires animés d'un mouvement continu.

Ces deux éléments, si dissemblables en apparence, ont une même origine et dérivent l'un de l'autre. La spore pousse un prolongement tubuleux qui deviendra le filament. Celui-ci à son tour portera à son extrémité un renflement court qui, en se détachant, formera une spore. Ce dernier élément, existant isolé ou en groupes de plusieurs à l'extrémité du filament, reçut le nom de *conidie*.

Robin crut donc à l'origine endogène de ces spores « qui se formeraient dans l'intérieur des filaments,

puis sortiraient au moment de leur maturité par l'extrémité libre de ces articles sporifères auxquels elles restent appendues pendant quelque temps, sous forme d'une cellule sphérique, séparée par un étranglement très net ». Nous verrons plus loin que ces spores internes étaient « les vacuoles qu'on trouve dans les filaments, et que ces prétendues conidies étaient toujours produites par bourgeonnement externe ». (Roux et Linossier).

Ces faits une fois posés, restaient à expliquer certains phénomènes accompagnant le développement de l'oïdium sur la muqueuse buccale. Pourquoi les spores de l'oïdium albicans, voltigeant dans l'air avec tant d'autres, peuvent-elles germer et développer leurs filaments chez certains individus, pour y constituer le muguet? En d'autres termes, quelles sont les conditions de son développement?

Gübler, le premier (1858), attira l'attention sur ce fait que le liquide, dans lequel baignent les concrétions parasitaires, présentait une réaction acide assez prononcée, et il établit, par une série d'expériences et de contre-expériences, « que la seule condition indispensable du développement de l'oïdium albicans, est la présence constante d'un milieu imprégné de substances sucrées ou amylacées fermentescibles et par conséquent acidifiables ».

Cette opinion fut confirmée d'ailleurs trois ans après par M. Laboulbène. De la série d'expériences qu'il fit alors, on peut tirer les conclusions suivantes:

L'oïdium albicans se développe très facilement sur

une matière albumineuse ou fibro-albumineuse, ou sur une surface épithéliale. Il se développe d'autant mieux que la température se rapproche davantage de celle du corps, que le milieu dans lequel il pousse est acide. Un degré d'acidité trop fort paraît lui être contraire, tandis qu'il se développe encore avec un degré d'acidité très faible.

Dès lors, l'impulsion est donnée; les moyens de culture vont se multiplier et aider à l'étude du champignon parasite.

Quinquaud (1868), contrairement à Gübler qui n'avait pu faire pousser l'oïdium albicans sur les fruits des cucurbitacées, l'obtient à l'état pur sur une tranche de citron placée dans une étuve à 20°. Mais comme sur ce milieu il n'obtient que des spores, il le fait arriver à son complet développement en le cultivant à 26° dans de la salive sucrée. Il lui considère alors trois éléments : le *mycélium* formé de filaments non cloisonnés ; les *spores* sphériques et plus tard ovalaires ; et enfin d'autres tubes, ceux-ci cloisonnés et contenant des granulations moléculaires, nageant dans un protoplasma incolore. Ce sont les *tubes sporophores*, donnant naissance aux spores, soit à leur extrémité, comme on le croyait jusque-là, soit aussi sur leurs parties latérales. Le mycélium, les tubes sporophores et les spores sont les états divers du champignon, qu'il nomme *Syringospora Robinii*.

Cette nouvelle dénomination ne devait pas être la dernière, et durant les vingt années qui suivirent, on l'identifia tour à tour avec la *Monilia candida* (Plaut) et avec le *Mycoderma vini* (Grawitz) : le premier se fon-

dant sur ce que le sucre, les milieux nutritifs fortement azotés, les liquides et la rareté de l'air favorisent la mycélinisation, tandis que les milieux extrêmement nutritifs et la présence de l'air contribuent à la production presque exclusive des éléments arrondis; le second se basant sur ce que l'inoculation du *Mycoderma vini* sur la muqueuse buccale du chat, détermine une stomatite, avec productions blanchâtres semblables à celles du muguet.

Pour détruire cette opinion qui fut partagée par la plupart des savants allemands qui s'occupèrent de cette question, il nous suffit de rappeler que les colonies de muguet, même dans les cultures sur vin, loin d'être superficielles comme le sont celles du *mycoderma vini* (fleur de vin), occupent constamment au contraire la partie la plus déclive du vase qui les contient.

Signalons aussi, en passant, le mémoire où Rees (1878) démontre que la propriété de ferment est exceptionnellement faible dans l'organisme du muguet, et qu'il n'existe pas de transformation du *Soorpilz* (champignon du muguet) en *Kahmpilz* (*micoderma vini*). Il le nomme *Saccharomyces albicans*, nom accepté en France par Van Tieghem.

Quant à l'opinion de Stumpf (1885) qui, dissociant le muguet en mycélium et levures, fait de ces deux éléments deux espèces particulières, elle ne mérite pas qu'on s'y arrête. Elle a d'ailleurs été réfutée peu après par les importants travaux de M. Audry (1887) et de MM. Roux et Linossier (1890).

Ces travaux auxquels nous ne nous arrêterons pas

ici, car nous leur ferons de larges emprunts dans ce travail, ont eu le mérite de fixer d'une façon presque définitive la morphologie générale du champignon du muguet, ses principaux moyens de culture avec l'aspect macroscopique et microscopique propre à chacun, ses modes de reproduction et ses moyens de nutrition.

Malgré tout, nous ne savons encore actuellement dans quelle famille faire rentrer le champignon du muguet.

Est-ce un *oïdium*? Est-ce une levure ou *saccharomyces*? Peut-être ni l'un ni l'autre.

On ne peut pas assurément lui conserver son nom d'*oïdium albicans* car les *oïdium* renferment, à l'intérieur et à l'extrémité de leur mycélium, des spores qui plus tard deviennent libres. Or, on a démontré que les spores endogènes du muguet n'existaient pas.

Il ne fait peut-être pas partie des levures, quoiqu'il ait, avec la levure de bière du commerce, bien des caractères semblables. Mais nous savons que le caractère distinctif des levures ou *saccharomyces*, est de se reproduire par asques ou ascospores. « Les asques sont des corps arrondis, réfringents, apparaissant en général au nombre de quatre dans l'intérieur d'un globule de levure, qu'elles remplissent presque complètement. Devenues ensuite libres par disparition de la membrane d'enveloppe, elles sont ultérieurement le point de départ d'un nouveau globule de levure ». (Achalme).

Toutefois il est un point sur lequel nous ne sommes pas d'accord avec M. Achalme, c'est que si le cham-

pignon du muguet ne fait pas consommation de l'érythrite, il ne semble pas non plus utiliser l'alcool comme aliment. Nous l'avons remarqué, en effet, dans une série de cultures sur vin de nos différents échantillons de muguet, chacun d'eux ayant été ensemencé sur vin pur et sur vin coupé de moitié d'eau. Les premiers (vin pur) sont *restés pendant plus de quinze jours à l'étuve et à 37° sans présenter la moindre colonie*. Les seconds, au contraire, ont poussé très abondamment, mais seulement après dix jours d'étuve. Nous devons donc en conclure que le muguet se développe dans le vin comme dans un liquide minéral ordinaire, mais lorsque la température ambiante a fait évaporer, peut-être complètement, l'alcool qu'il contenait.

Nous ne pouvons terminer ce court essai de systématisation du champignon du muguet, sans donner les deux opinions les plus récentes. Pour M. Blanchard, c'est un Mycomycète. M. Heim, se basant sur les formes d'involution que l'on trouve dans différentes cultures, formes tout à fait semblables à celles de nombreux végétaux parasites des insectes de la famille des Entomosporeés, est enclin à le faire rentrer dans cette famille (Communication orale. *Thèse* d'Ostrowski, p. 18).

CHAPITRE II

TOPOGRAPHIE DU SACCHAROMYCES. — ASPECT MICROSCOPIQUE

De tout ce qui précède, il résulte que le muguet est une production parasitaire, développée au niveau des téguments sous l'influence de certaines causes.

Avant d'aborder l'étude microscopique qui doit faire le fond de ce travail, qu'il nous soit permis de rappeler en quelques mots son aspect macroscopique, sa topographie et sa pathogénie.

Le muguet, sur quelque tégument qu'il se développe, est primitivement constitué par de petites masses isolées, de la grosseur d'un grain de millet, arrondies, d'un blanc éclatant et opaque. Après un ou deux jours, ces masses s'agrandissent, se fusionnent et forment une couche épaisse, parfois continue, parfois coupée d'espaces de peau ou de muqueuse saines.

Son siège le plus fréquent est la langue, dont il envahit d'abord la face supérieure, puis gagne bientôt ses bords et sa face inférieure. Il peut débiter aussi par la face interne des lèvres et des joues, par les amygdales, les piliers et le voile du palais, la paroi postérieure du pharynx. Sur ces différentes parties, il est

généralement secondaire à l'apparition linguale, de sorte qu'il est susceptible chez le même individu d'occuper toute la cavité buccale, sous forme d'une couche continue d'épaisseur inégale et d'un blanc éclatant, qui, vers le déclin de la maladie, prend une teinte jaune verdâtre, puis brunâtre et fendillée jusqu'au moment de sa disparition complète.

Le muguet se développe aussi, primitivement ou secondairement, sur la muqueuse du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin (voir les observations de Lélut, de Valleix, de Seux, de Robin, de Bouchut, de Parrot), tantôt sous forme de grains isolés, tantôt sous celle de gros amas.

On le rencontre aussi, mais plus rarement, sur l'épithélium de l'anus, du mamelon et des organes génito-urinaires.

Rare chez les individus bien portants, le muguet s'attaque principalement aux enfants athrepsiques et aux adultes cachectiques, que cet état soit causé par la gastro-entérite ou la débilité constitutionnelle chez les premiers, par le cancer, la tuberculose ou autres affections aiguës ou chroniques chez les seconds.

Mais ce ne sont là que des causes prédisposantes au développement du champignon du muguet. Recherchons donc ses causes déterminantes.

La première incriminée, ce fut d'ailleurs la seule pendant longtemps, est l'acidité du mucus buccal qu'on retrouve toujours chez les individus atteints de muguet. Gübler et Vogel ont rassemblé sur ce fait de nombreuses observations, sans toutefois lui donner la même

signification. La seule conclusion en est que l'unique condition indispensable au développement du parasite est la présence d'un milieu acide.

Mais, si cette acidité du mucus buccal existe réellement et presque toujours chez les muguetiques, quels sont ses rapports avec la maladie elle-même? En est-elle la cause ou simplement une conséquence?

Ces deux opinions ont été également soutenues, mais ce serait dépasser les limites que nous nous sommes fixées, que de vouloir suivre les discussions auxquelles elles ont donné lieu. Nous nous contenterons ici de donner brièvement l'opinion actuelle, généralement admise et qui a été exposée tout dernièrement par M. Max Stoos, dans une étude sur l'étiologie du muguet.

Elle est basée sur l'observation et l'expérimentation.

En effet, si on examine la bouche d'un muguetique quelques jours avant l'apparition des membranes, on voit que celle-ci est précédée la plupart du temps d'une stomatite érythémateuse qui a pour but de préparer le terrain à l'invasion du muguet. Or, nous savons, ainsi que l'avait déjà démontré Grasset dans sa thèse inaugurale (1894) et un peu après M. Stoos, que le champignon du muguet a pour compagnons inséparables dans la cavité buccale, des streptocoques et des staphylocoques, agents ordinaires de l'inflammation. Ce sont eux qui produisent la stomatite érythémateuse, et vont aider à la pullulation du parasite.

Nous savons aussi que les streptocoques et les staphylocoques rentrent parmi les principaux agents qui causent certaines dyspepsies et inflammations intesti-

nales, qu'ils pullulent dans les bronches des tuberculeux, etc. De l'intestin, de l'estomac, des bronches, ils se propagent facilement à la cavité buccale, où le moindre accident exaltera leur virulence.

L'expérimentation nous le prouve : voici en effet ses résultats.

Si on dépose le champignon du muguet sur une muqueuse saine et intacte, il ne se développe pas. Pratiquet-on une légère érosion à sa surface, on obtient en quarante-huit heures une éruption punctiforme et peu adhérente. Mais les fausses membranes seront plus larges, plus épaisses et plus adhérentes, si, au lieu d'une culture pure de muguet, on emploie une culture mixte de muguet, de streptocoques et de staphylocoques (Soltmann-Stoos).

Ajoutons à cela que chez les muguetiques la sécrétion salivaire est presque tarie, qu'il s'agisse de tout jeunes enfants, chez qui elle est tout à fait minime, de fébricitants ou de cachectiques chez qui la sécheresse de la cavité buccale est la règle. La bouche a donc perdu là un excellent moyen de défense, puisque tous les auteurs, à l'encontre de Kehrer et d'Ostrowski, affirment que le champignon du muguet ne se développe pas dans la salive normale.

On peut donc conclure que le développement du muguet est précédé de différents phénomènes dont l'action séparée ou simultanée lui prépare le terrain (lésions des parties superficielles de la muqueuse, action de certains microbes, abolition ou diminution de la sécrétion salivaire, etc.).

Nous avons vu au début de ce chapitre l'aspect du muguet dans la cavité buccale. Comment se présente-t-il dans le champ du microscope ?

Si on frotte sur une lamelle de verre une plaque de muguet détachée de la muqueuse linguale, on y voit, après coloration à l'aide d'une solution de violet de gentiane ou de bleu de méthylène, outre des cellules épithéliales et des microbes variés appartenant pour la plupart au genre coccus, deux éléments à prime abord bien différents : les uns allongés, les autres arrondis. Ce sont les filaments et les levures.

Les premiers parfois très longs, puisqu'ils peuvent atteindre six dixièmes de millimètre, présentent sur leur trajet une série d'étranglements, au niveau desquels se détachent des ramifications, sous forme de branches du tronc principal. Celles-ci à leur tour sont susceptibles de se comporter de même, de sorte que le mycélium formera dans certains cas un lacs de filaments enserrant dans ses espaces libres les seconds éléments : les levures.

Elles sont tantôt arrondies, tantôt ovalaires. Placées le long des filaments mycéliens, auxquels elles semblent parfois appendues par un fin pédicule, elles en occupent quelquefois les extrémités, ou se placent au niveau de leurs étranglements. Presque toujours isolées, elles peuvent cependant former des groupes plus ou moins importants.

Chacun de ces éléments est constitué par un protoplasma homogène, se colorant très fortement et percé quelquefois, surtout dans les filaments, de vacuoles plus

ou moins nombreuses, dont le défaut de coloration tranche sur les parties voisines. Il est coupé d'étranglements qui le séparent d'une façon nette mais irrégulière. Ces solutions de continuité se rencontrent surtout au niveau des ramifications mycéliennes ; de sorte que ces dernières ne font corps avec le rameau principal que par la membrane d'enveloppe. Celle-ci se bifurque à leur origine pour se continuer avec elles. Les vacuoles sont rares dans les levures.

Le protoplasma, dans chacun de ces éléments est entouré par une cuticule, appelée membrane d'enveloppe ; elle ne se colore pas sous l'action du violet de gentiane ni du bleu de méthylène. On ne sait rien sur sa composition chimique, sinon qu'elle n'est pas formée de lévulose.

Entre les filaments mycéliens et les levures, on trouve quelquefois toute une série d'éléments intermédiaires, auxquels on donne le nom de *levures allongées* ou de *mycélium court*.

Quant à la place que ces différents éléments occupent dans les productions pseudo-membraneuses du muguet, on a trouvé (et ceci depuis fort longtemps déjà) que les levures sont très abondantes à la superficie, qu'elles la constituent complètement dans le plus grand nombre de cas, tandis que les filaments mycéliens et les levures allongées sont en rapport surtout avec les cellules de la muqueuse.

Cette topographie locale, si j'ose m'exprimer ainsi, on la retrouve partout, à quelque point que se développe le muguet, du moins sur le trajet du tube digestif. C'est

l'opinion classique admise jusqu'ici, et si quelques observations ont été publiées, où l'examen direct des productions muguetiques a révélé la présence exclusive d'éléments arrondis, c'était dans de faux muguets, ayant l'aspect d'angines pseudo-membraneuses ou s'étant développés à la suite d'angines banales ou diphtériques, dans lesquelles on trouve très souvent des levures. Ces observations d'ailleurs sont assez rares ; plus rares encore les cas où ces éléments surajoutés ont été étudiés et suivis jusqu'au bout. Nous allons les exposer plus loin.

Mais ce qu'on n'a pas signalé jusqu'ici, ce sont les cas de muguet, ayant leur origine sur la muqueuse linguale ou à la face interne des joues et des lèvres, où les éléments trouvés à l'examen direct étaient des levures, arrondies ou ovalaires et *rien que des levures*.

Il est cependant une courte observation de M. Teissier, dont la place est ici. Quoique l'auteur n'ait pas considéré l'exsudat qu'il examinait, comme étant une production véritable de muguet, nous la regarderons cependant comme telle. Voici d'ailleurs comment il s'exprime :

« Ce que nous croyons pouvoir noter, c'est que la forme levure isolée peut se rencontrer dans certains exsudats de la muqueuse buccale. Récemment encore, chez un malade atteint de cirrhose atrophique en voie de cachexie, nous avons pu constater, près du sillon gingivo-labial supérieur et nulle autre part, une sorte de pellicule opaline assez cohérente, se désagrégeant difficilement dans l'eau. L'examen microscopique per-

mit de déceler à côté de cellules épithéliales, des levures isolées ou réunies en amas, arrondies ou légèrement ovoïdes, et à l'état de pureté absolue. Il n'existait pas de mycélium; il n'existait pas non plus de réticulum fibrineux. Les cultures démontrèrent qu'il s'agissait encore là de formes de levures du muguet ».

Stoos, dans un travail récent sur l'étiologie du muguet, signale un certain nombre d'observations de muguet chez des enfants, où l'examen direct montre une prédominance de formes levures et d'autres où cette forme est exclusive. Toujours est-il que la figure qu'il donne d'une de ces dernières préparations contient des cellules allongées, ayant quatre ou cinq fois la longueur d'une levure normale.

Mais il ne voit pas là un aspect particulier : sa manière d'opérer suffit à nous en donner l'explication. « Les filaments mycéliens, dit-il, étaient infiniment moins nombreux, surtout lorsque nous avons raclé très superficiellement les concrétions du muguet. Ceci correspond parfaitement à l'observation de Baginski, que dans les cultures du champignon, le mycélium manque entièrement à la surface, où au contraire la forme levure est presque exclusive. Nous ne pouvions que confirmer cet état des cultures qui nous donne l'explication de la prédominance des formes levures dans les couches superficielles des concrétions buccales du muguet ».

Avant d'entrer dans la discussion et la critique, nous devons retracer brièvement les cas publiés par MM. Troisier et Achalme en 1893, Teissier, en 1895,

et Guimbretière, de Toulouse, en 1896, où les fausses membranes contenaient des levures exclusivement et à l'état pur, et ceux où ces levures étaient associées à d'autres microbes, qu'elles aient été rencontrées dans des angines (M. Roger, de Stæcklin) ou dans des muguet typiques (Stoos). Nous exposerons ensuite nos quelques observations de muguet typique, avec le commentaire qu'elles comportent.

CAS D'ANGINES PSEUDO-MEMBRANEUSES A LEVURES SEULES

OBSERVATION DE MM. TROISIER ET ACHALME

Résumé. — Elle a trait à un homme de 35 ans entré à la Pitié pour une fièvre typhoïde.

Vingt jours après le début de sa maladie, alors que la température est encore élevée, cet homme se plaint de dysphagie et d'une sensation de brûlure au fond de la gorge. Le pharynx, les deux amygdales, ainsi que les piliers du voile du palais et la luette sont recouverts d'un enduit blanchâtre, assez épais, d'une consistance molle et un peu visqueuse, au-dessous duquel la muqueuse apparaît congestionnée.

Au bout de vingt-quatre heures, malgré des nettoyages avec une solution de borax au 20^e, l'enduit crémeux a un peu empiété sur la face interne des joues. Puis il reste stationnaire pendant les 3^e et 4^e jour sans envahir la langue, et au bout de six jours il a complètement disparu.

Au point de vue clinique cette angine crémeuse appartenait au type désigné sous le nom du muguet primitif du pharynx, tel qu'il a été décrit par Damaschino et M. Duguet. Il en était autrement.

Examen microscopique de l'exsudat. — « L'enduit pharyngé est étendu sur lamelles et traité par la méthode de Gram, avec double coloration à l'éosine. A l'examen des préparations on voit : des cellules épithéliales pavimenteuses, quelques bacilles et une grande quantité de globules fortement colorés en bleu. Ces globules ovoïdes, de 8 à 9 μ dans leur plus grand diamètre, sont réunis par groupes de huit à dix entre les cellules épithéliales ; ils présentent presque tous des bourgeons plus ou moins volumineux, indices d'une prolifération assez active. En aucun point on ne trouve de forme filamenteuse rappelant celle du champignon du muguet.

« Les globules que nous venons de signaler sont beaucoup moins volumineux et plus ovoïdes que les formes à levures du muguet, qui sont parfaitement sphériques. Ils présentent au contraire la plus grande ressemblance avec les globules de la levure de bière. »

OBSERVATION DE M. TEISSIER.

Sur un cas d'angine pseudo-membraneuse observée chez une syphilitique avec présence exclusive dans l'exsudat des formes levures du muguet.

Résumé. — Jeune femme de 23 ans, enceinte de six mois et atteinte de syphilis secondaire contractée huit mois auparavant.

Elle est prise brusquement, au milieu d'un état général satisfaisant, de frissons, de malaise, de céphalée, d'une fièvre légère, suivis le lendemain d'une dysphagie intense. L'examen de la gorge fait voir au niveau du voile du palais deux petites plaques blanches (qui ne sont pas des plaques muqueuses), formant comme une sorte de pellicule un peu épaisse, assez analogue à l'aspect qu'aurait déterminé une cautérisation énergique au crayon de nitrate d'argent. Elles surplombent à peine le niveau de la muqueuse, ont une consistance assez ferme, et présentent

peu d'adhérence, cédant à de légers frottements avec l'anse d'un fil de platine. Elles disparaissent complètement en sept jours.

Examen microscopique de l'exsudat. — Une parcelle de l'exsudat est frottée sur plusieurs lamelles ; elles sont examinées, les unes sans coloration, les autres après coloration par une solution hydro-alcoolique de violet de gentiane. Au microscope, outre des cellules épithéliales en assez grand nombre et des cellules lymphatiques, réunies en certains points par un réticulum fibrineux, on trouve un élément dominant « représenté par de nombreux et volumineux globules franchement colorés, limités par une paroi à double contour. Leur forme est arrondie ou polygonale par pression réciproque, lorsque étroitement soudés les uns aux autres, ils forment des amas ayant l'aspect d'une mosaïque régulière. Certains de ces globules sont isolés et parfaitement arrondis, ne rappelant nullement l'aspect ovoïde et bourgeonnant de la levure de Troisier et Achalme. Par contre, on n'a pu déceler la présence d'un seul des microorganismes pathogènes ou saprophytes habituels de la cavité buccale. Cette pureté de l'exsudat s'est retrouvée invariablement dans la série de lamelles successivement examinées. Il n'existait d'autre part aucun filament, aucune forme ramifiée, tubuleuse, rappelant le mycélium des auteurs classiques. »

OBSERVATION DE M. GUIMBRETIERE, DE NANTES

Angine pseudo-membraneuse due au muguet.

Résumé. — Elle a trait à un homme de 35 ans, qui entre à l'Hôtel-Dieu de Nantes pour une vaste brûlure de toute la partie postérieure du corps, et qui, plusieurs semaines après, alors que la cicatrisation n'était pas encore complète, est atteint subitement d'angine. D'abord catarrhale, elle prend en vingt-quatre heures l'aspect pseudo-membraneux. L'exsudat, légèrement teinté en jaune, occupe les piliers du voile du palais et l'amygdale du côté droit. En quarante-huit heures, l'amygdale gauche, la base de la

langue d'abord, puis la langue dans son entier et le fond de la gorge sont tapissés de fausses membranes. Celles-ci sont très épaisses et se détachent assez facilement ; de temps à autre de longs fragments sont expulsés par le malade. En même temps, dysphagie intense, engorgement des ganglions sous-maxillaires, fièvre, etc. Au bout de huit jours ces phénomènes avaient complètement disparu.

Examen de l'exsudat. — Un certain nombre de lamelles frottées avec l'exsudat pseudo-membraneux et colorées, suivant les méthodes ordinaires, avec le violet de méthyle, de gentiane, par la méthode de Gram, etc., ont permis de voir, à côté de quelques rares cocci isolés, « des formes coniques ressemblant à des levures » et aucun filament.

Angines à levures et microbes associés. — La forme levure exclusive a été rencontrée fréquemment aussi dans les fausses membranes des angines, associée à un nombre plus ou moins considérable de microbes pathogènes : bacille de Loëffler, streptocoques, staphylocoques, etc. Dans tous les cas, les levures rencontrées au cours des angines, banales ou diphtériques, ressortissent, sans exception, au muguet. Ces recherches cependant sont trop récentes et les observations trop peu nombreuses, pour qu'on puisse poser des règles fixes à ce sujet. Nous verrons plus loin que, si ces levures donnent des colonies absolument identiques à celles du *saccharomyces albicans* sur les différents milieux où on les cultive, elles ne se comportent pas de même quand on les inocule aux animaux.

Contentons-nous de donner ici quelques chiffres sur la fréquence des levures au cours des angines, tels que nous les trouvons dans les statistiques de M. Roger, à

l'hôpital de la Porte d'Aubervilliers et de M. Henry de Stoecklin, du laboratoire de bactériologie de M. le P^r Tavel, de Berne.

1° Durant l'année 1897, M. Roger a rencontré le *saccharomyces albicans* dans les angines de toutes sortes avec une fréquence de 3,4 pour 100. Leur présence n'a jamais été constatée à l'examen direct ; leurs colonies ne se sont développées que sur agar : jamais elles n'ont été trouvées sur sérum.

M. Roger a vu le champignon du muguet :

Dans les angines diphtériques : 2 fois sur 31 observations ;

Dans les angines banales : 1 fois sur 56 observations ;

Dans les angines scarlatineuses : 4 fois sur 116 observations.

2° La statistique de M. Tomarkin, citée par M. de Stoecklin, va des premiers jours de novembre 1896 au milieu de janvier 1897. Elle porte sur 500 cas suspects, de diphtérie ; mais sur ce nombre, le bacille de Loëfller n'a été trouvé que 330 fois, et le *saccharomyces albicans* 37 fois.

L'association de ces deux microorganismes a été constatée 19 fois seulement, ce qui donne la proportion suivante :

Pour les angines diphtériques : 5,75 pour 100.

Pour les angines non diphtériques : 10,5 pour 100.

OBSERVATIONS DE MUGUET. — EXAMEN MICROSCOPIQUE

Enfin Stoos relate un certain nombre d'observations de muguet chez les enfants, dans la plupart desquelles les seuls éléments trouvés à l'examen direct étaient des levures arrondies ou allongées. Nous allons les retracer en quelques mots, car malgré qu'elles ne soient pas bien concluantes (nous avons vu la manière dont a été fait l'examen direct : pour beaucoup d'entre elles, c'est certainement une cause d'erreur) nous devons les réunir aux nôtres, les comparer et en tirer des conclusions.

I. — OBSERVATIONS DE MAX STOOS

Obs. I. — Wertheimer, 10 mois, nourri à l'allaitement artificiel, atteint d'embarras gastrique chronique. Productions muqueuses sur la muqueuse des lèvres, des joues, du voile du palais. Disparaissent rapidement.

Examen direct. — Globules de levures et filaments. Ces éléments sont rares, mais tous deux en quantité égale.

Obs. II. — Beiner, Rosa, atteinte de bronchite chronique et de troubles gastriques. Muguet disparaît vite et la santé se rétablit.

Deux semaines après, l'enfant est ramené moribond à la Polyclinique ; il n'y a plus traces de muguet.

Ex. direct. — Levures ; un peu de mycélium.

OBS. III. — Barth, âgée de six semaines. Douleurs dyspeptiques. Muguet discret.

Ex. direct. — Levures, presque pas de filaments.

OBS. IV. — Roth, âgé de cinq semaines. Embarras gastrique. Muguet peu confluent, qui disparaît rapidement.

Ex. direct. — Levures seules.

OBS. V. — Michel, âgé de cinq mois. — Broncho-pneumonie. Muguet développé principalement sur la langue et le voile du palais.

Ex. direct. — Levures et filaments en petite quantité.

OBS. VI. — Weyermann, âgé de trois mois et demi. Entérite chronique. Muguet confluent de toute la cavité buccale.

Ex. direct. — Très peu de levures.

OBS. VII. — Manz, âgé de douze semaines. Gastro-entérite aiguë. Début de muguet sur la muqueuse buccale.

Ex. direct. — Très peu de levures.

OBS. VIII. — Glauser, âgé de trois semaines. Embarras gastrique. Muguet confluent de la cavité buccale.

Ex. direct. — Beaucoup de levures, peu de mycélium.

OBS. IX. — Burgin, sept semaines, nourri au sein. Embarras gastrique. Muguet au début.

Ex. direct. — Levures.

OBS. X. — Soolberger, âgé de sept semaines. Embarras gastrique. Muguet confluent.

Ex. direct. — Levures et filaments en grand nombre.

OBS. XI. — Bingeli, âgé de six semaines, atteint de troubles gastriques. Muguet confluent de la bouche.

Ex. direct. — Rares levures.

OBS. XII. — Lüdi, âgé de douze semaines. Troubles gastriques. Muguet buccal.

Ex. direct. — Levures et filaments.

OBS. XIII. — Bürzi, âgé de quatre semaines. Enfant chétif porteur d'une hernie. Troubles gastriques. Plaques de muguet très étendues dans la cavité buccale.

Ex. direct. — Levures et filaments.

OBS. XIV. — Tanner, âgé de cinq mois. Embarras gastro-intestinal. Muguet buccal tout à fait à son début. La muqueuse est très rouge.

Ex. direct. — Filaments assez rares.

OBS. XV. — Lüthi, âgé de cinq semaines. Gastro-entérite aiguë. Muguet buccal à son début. Mort.

Ex. direct. — Levures et rares filaments mycéliens.

OBS. XVI. — Schindler, âgé de sept semaines. Hydrocéphalie. Gastro-entérite aiguë. Muguet de la bouche et du pharynx à son début.

Ex. direct. — Levures, mais en très petite quantité.

OBS. XVII. — Hugli, âgé de deux mois. Gastro-entérite aiguë. Muguet confluent.

Ex. direct. — Beaucoup de levures et de filaments mycéliens. Les colonies sur milieux artificiels se sont développées abondamment et très rapidement.

OBS. XVIII. — Fritz Moser, âgé de six semaines. Enfant jumeau très chétif. Embarras gastrique.

Ex. direct. — Levures et filaments.

OBS. XIX. — Stucki, âgé de quelques semaines. Troubles gastriques. Muguet de la bouche.

Ex. direct. — Levures, filaments de mycélium isolés.

OBS. XX. — Wyss, âgé de cinq semaines. Embarras gastrique aigu et fébrile. Muguet confluent.

Ex. direct. — Levures.

OBS. XXI. — Dulaz, âgé de six semaines. Muguet à son début formé de petites plaques isolées sur la muqueuse de la langue et des joues.

Ex. direct. — Très peu de levures.

OBS. XXII. — Willi, âgé de sept semaines. Embarras gastrique. Plaques de muguet de grandeur moyenne.

Ex. direct. — Ni levures, ni filaments, mais les cultures donnent quelques rares colonies de muguet.

II. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

Pour ce qui est de l'examen direct nous avons toujours employé la même technique. Une parcelle de muguet est prise sur la langue à l'aide d'une pince, et délayée dans une goutte de bouillon sur une lamelle de verre. Après avoir dissocié la fausse membrane aussi complètement que possible, la préparation a été séchée et colorée à l'aide d'une solution alcoolisée de bleu de méthylène.

Sur certaines cependant nous avons fait agir, sur la préparation une fois desséchée, une solution de potasse à 40 pour 100, afin de détruire les particules organiques qu'elles contenaient. La coloration avait lieu ensuite.

OBS. I. — Femme de 40 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire chronique à la troisième période. Excavation du sommet gauche. Régime lacté absolu.

Le muguet débute par les piliers du voile du palais et la face postérieure du pharynx, et au bout de quarante-huit heures remplit toute la cavité buccale, recouvrant la langue, la face interne des lèvres et des joues, le palais et même les gencives.

Dysphagie très intense. Mort.

Ex. direct. — Globules ovoïdes en abondance, ayant tous à peu près les mêmes dimensions. Quelques-uns sont en voie de bourgeonnement. Il n'y a pas traces de filaments, ni d'éléments allongés. Quelques microcoques et rares bacilles.

OBS. II. — Enfant de six mois, atteint de méningite tuberculeuse et arrivé au dernier stade de la maladie. Température 39°,5. Langue très sèche. Muguet discret, formé de petites taches isolées et répandues sur la muqueuse de la langue, de la face interne des joues et de la lèvre inférieure.

L'*examen direct* porte sur une de ces granulations, qui est étendue sur une lamelle et colorée suivant les procédés indiqués.

Ex. direct. — Levures ovoïdes assez nombreuses. Tétragènes. Pas de filaments.

OBS. III. — Recueillie dans le service de notre maître, le Dr Giraudeau.

Elle a trait à une femme de 35 ans, enceinte de sept mois et demi, et atteinte de pneumothorax droit, d'origine tuberculeuse. Elle présente des lésions bacillaires de ramollissement au sommet gauche.

Elle est prise quelques jours après son entrée à l'hôpital d'une dysphagie intense et d'aphonie, attribuées d'abord à une tuberculose du larynx. Deux jours plus tard, la langue est douloureuse et présente une coloration rouge vineuse qui précède l'éruption du muguet. Il n'y a aucune membrane.

L'examen est pratiqué le jour même (28 novembre). On trouve des levures arrondies, réunies en amas de cinq à six, et des filaments mycéliens. Là où les éléments sont isolés, il n'y a que des levures : les amas sont formés de levures et de filaments. Mais il

y a peu de véritable mycélium : ce sont surtout des éléments allongés, de forme irrégulière, ayant quatre ou cinq fois la longueur d'une levure.

Le lendemain, muguet confluent de toute la cavité buccale.
Nouvel examen. Mêmes résultats.



FIG. 1. — *a.* Forme à levures seules,
b. — levures et filaments associés (classique).
c. — filaments seuls.

Le traitement par les lavages avec une solution concentrée de bicarbonate de soude le fait disparaître en quelques jours, mais l'aphonie et la dysphagie persistent.

Le 6 décembre, accouchement prématuré d'une fille pesant 1,650 grammes. Mise en couveuse et nourrie tant au sein qu'à

l'allaitement artificiel, cette enfant n'a vécu que vingt-cinq jours. A aucun moment, elle n'a présenté de traces de muguet.

Le 8 décembre, nouvelle apparition du muguet dans toute la cavité buccale, avec douleurs très vives, réveillées par le moindre mouvement de la langue.

A partir de cette époque, l'état général devient de plus en plus mauvais. La fièvre oscille entre 38°,5 et 40°. Le pneumothorax s'accompagne d'un épanchement rapidement purulent, et la malade succombe trois semaines après avec des symptômes de cachexie et d'hecticité.

Durant cette dernière période, le muguet a persisté, malgré les différents traitements employés: eau de Vichy, solutions concentrées de bicarbonate de soude, solutions phéniquées, etc.

L'examen microscopique a été pratiqué à plusieurs reprises, donnant toujours les mêmes résultats avec cette différence cependant qu'à certains moments on avait une prédominance de filaments mycéliens.

Autopsie. — On trouve des plaques de muguet dans toute la longueur de l'œsophage, et quelques-unes sur la muqueuse gastrique. Mais nous avons vainement cherché une généralisation semblable à celle décrite par Baginski et Schmorll. Ces auteurs, en effet, dans deux cas de muguet œsophagien suivis de mort, ont vu dans les reins et la rate, de petits infarctus multiples et des abcès miliaries dus au champignon du muguet.

Nous avonsensemencé néanmoins les sérosités rénale et hépatique (le foie et les reins paraissaient normaux) et le sang du cœur. Nos cultures sont restées stériles. Nous n'avons pas fait de cultures du pus pleural.

Obs. IV. — Elle concerne une femme de 45 ans, atteinte d'hydropneumothorax, survenue à la troisième période d'une tuberculose pulmonaire chronique. Température à grandes oscillations, langue très sèche. Régime lacté absolu.

Muguet confluent de toute la cavité buccale. Rien à la face postérieure du pharynx. Pas de dysphagie.

Ex. direct. — Rien que des filaments réunis en touffes épaisses. Pas d'éléments arrondis, et cependant la dissociation est assez complète en certains points pour permettre de les voir, s'ils existaient.

OBS. V. — Il a trait à un homme, adulte, entré à l'hôpital de la Porte-d'Aubervilliers, pour une affection inconnue (son observation n'a pas été retrouvée).

Muguet classique.

Ex. direct. — Rien que des levures. Pas d'éléments allongés ni de filaments.

OBS. VI. — Enfant de quinze mois, très bien portant, entré à la crèche de l'hôpital Tenon avec sa mère, atteinte de broncho-pneumonie. Allaitement mixte.

Muguet généralisé, mais discret. On trouve de gros placards à la face interne des joues, au voisinage de la commissure. Ce sont ces parties que nous examinons et ensemençons.

Ex. direct. — Nombreuses levures ovales, avec des filaments assez abondants, peu larges, mais longs. Les levures sont enchevêtrées dans leurs mailles.

OBS. VII. — Homme de 42 ans, atteint de tétanos. Muguet confluent de toute la cavité buccale. Langue très sèche. Fièvre. L'examen est pratiqué quelques heures avant la mort.

Ex. direct. — Beaucoup de levures, tantôt isolées, tantôt réunies en amas. A côté de ces dernières on trouve des filaments minces et de longueur moyenne. Mais les premiers éléments sont les plus abondants.

OBS. VIII. — Enfant atteint de rougeole. Muguet discret.

Ex. direct. — Levures ovoïdes. Éléments allongés de toutes dimensions jusqu'aux longs filaments mycéliens.

Obs. IX. — Muguet ordinaire, classique.

Ex. direct. — Levures et filaments.

Obs. X. — Enfant atteint de scarlatine.

Présente pendant sa convalescence une éruption muguetique assez confluyente.

Ex. direct. — Levures en très grande quantité, les unes ovoïdes, d'autres en voie de bourgeonnement. Il n'y a pas de filaments, ni d'éléments allongés.

De ces observations, nous devons donc conclure :

1° Le champignon du muguet se développant dans la cavité buccale n'existe pas nécessairement sous les deux formes, filaments mycéliens et levures, que l'on a toujours associées jusqu'ici.

Sur un total de 31 observations, la forme levure exclusive a été rencontrée douze fois : les deux formes associées dix-neuf fois. Donc, d'une manière générale, on peut dire :

Le muguet classique, c'est-à-dire le muguet où on trouve les filaments associés aux levures, se rencontre avec une proportion de 61,29 pour 100.

Dans tous les autres cas, c'est-à-dire dans 38,7 pour 100, on ne trouve que des levures.

2° D'une manière générale, que ce soit dans des productions pseudo-membraneuses formées uniquement par lui ; que ce soit dans les angines banales ou diphtériques, où on le rencontre fréquemment associé aux hôtes habituels de la cavité buccale ou aux microbes spécifiques de ces affections ; que ce soit dans l'enduit crémeux, non fibrineux qui constitue le muguet

proprement dit des enfants athrepsiques ou des adultes cachectiques, il existe assez fréquemment sous sa forme levure exclusive. On le rencontre, mais bien rarement, sous sa forme filamenteuse sans aucune trace de la forme globuleuse.

CHAPITRE III

VARIÉTÉS MORPHOLOGIQUES DU SACCHAROMYCES ALBICANS

Les auteurs qui, les premiers, ont rencontré la forme levure exclusive dans les productions pseudo-membraneuses de la cavité buccale, ont nécessairement cherché à quel genre botanique elle devait être assimilée. Appartenait-elle à un parasite spécial encore inconnu? Pouvait-on, au contraire, l'identifier à une espèce bien déterminée, au *saccharomyces albicans*, qui, on le savait depuis plusieurs années déjà, peut présenter cet aspect dans les colonies qu'il donne sur certains milieux artificiels.

Pour cela, il était facile de transporter le parasite sur les mêmes milieux qui avaient servi à Audry et quelques années plus tard à Roux et Linossier, et à rechercher s'il s'y comportait de la même façon que le champignon du muguet, touchant sa morphologie, sa biologie et ses différents modes de reproduction.

D'après les résultats obtenus, les conclusions ont été différentes; et si MM. Teissier, Guimbretière et de Stoecklin regardent le parasite qu'ils ont trouvé

comme absolument identique au *saccharomyces albicans*, MM. Troisier et Achalme en font une levure spéciale, ayant seulement des analogies avec le champignon du muguet.

Il importe donc, avant de donner les raisons sur lesquelles reposent ces deux opinions, de retracer aussi brièvement que possible la morphologie du champignon du muguet, selon ses différents milieux de culture.

A l'aide de ces données, et après avoir exposé les nombreuses recherches que nous avons entreprises sur chacune de nos levures et sur la levure de bière, nous servant aussi des données fournies par l'expérimentation (ce qui fera l'objet d'un chapitre spécial), nous tirerons des conclusions.

Le champignon du muguet, avons-nous dit, se présente sous deux formes : globuleuse et filamenteuse, que l'on retrouve presque toujours associées l'une à l'autre. Si on transporte une parcelle de ce muguet buccal sur un milieu artificiel, solide ou liquide, on peut l'observer soit sous le premier état seul, soit sous les deux réunis.

Étudions donc ces différents milieux, et l'aspect caractéristique de chacun d'eux.

MILIEUX SOLIDES

Aspect macroscopique.

Gélatine. — En plaçant à l'étuve à 18°, on aperçoit au bout de vingt-quatre heures, autour du fragment initial,

de petits lobules d'un blanc pur, ayant mêmes dimensions et des formes très régulières. Le deuxième jour et les jours suivants, ces colonies s'accroissent en surface et en épaisseur, de sorte que bientôt elles se fusionnent, pour former une masse allongée (surtout si l'ensemencement a été fait en stries), épaisse et mamelonnée. Jamais le développement ne se fait dans l'épaisseur de la gelatine, et lorsqu'il a été signalé, les cultures n'étaient pas pures et contenaient du staphylocoque dore. Il n'y a pas de liquéfaction. En délayant une colonie dans de l'eau distillée, on constate que la gelatine a conservé son état neutre.

Agar-agar. — A38° développement rapide et considérable. Si onensemence par stries, on a, au bout de vingt-quatre heures, une ligne épaisse et continue, blanchâtre et surélevée au-dessus des parties voisines. Si, au contraire, on fait tomber sur la surface une goutte de bouillon cultivé, on obtient des colonies éparses, plus ou moins discrètes, arrondies, ayant en général une grande tendance à s'accroître et à se fusionner, comme sur gélatine, et principalement sur agar glycérine, où le champignon du muguet arrive à son maximum de développement.

Sur *pomme de terre*, on voit au bout de deux à trois jours des groupes d'un blanc un peu sale, très saillants, un peu irréguliers, en surface, avec des bords nets taillés à pic.

Mais « le milieu le plus favorable à la culture et à la conservation du champignon du muguet est, à coup sûr, la carotte cuite » (Roux et Linossier).

Si l'ensemencement est fait par stries, on observe au bout de cinq à six heures des lignes blanches qui vont en s'élargissant et en se surélevant pour former au bout de quarante-huit heures « une magnifique culture d'un blanc immaculé, crémeuse, de trois à quatre millimètres de largeur, à surface légèrement bosselée et comme sillonnée de vacuoles peu profondes » (*id.*). On obtient au contraire une masse de petites colonies, semblables à celles d'un muguet discret, si on projette à sa surface une goutte de bouillon.

Aspect microscopique.

Sur ces différents milieux, les colonies sont exclusivement constituées par des corps monocellulaires, de forme généralement arrondie, souvent ovale, quelquefois irrégulière.

Lorsque la culture est jeune, le protoplasma n'est creusé d'aucune vacuole, mais les éléments peuvent être allongés, ou donner plusieurs prolongements : formes qui disparaissent bientôt. Dans une culture ancienne, le protoplasma ne se colore plus dans toute son étendue, et la forme filamenteuse a quelque tendance à réapparaître.

Le plus souvent, séparés les uns des autres, les globules cependant semblent en certains points avoir des rapports « qui achèvent de leur donner une ressemblance frappante avec les levures ordinaires ou avec les mycolevures de Duclaux » (Audry). Et certaines grosses levures présentent à leurs pôles ou à l'extrémité de

leurs prolongements de petites levures, qui y sont appendues par un fin pédicule.

MILIEUX LIQUIDES

Quel que soit ce milieu (c'est en général du bouillon ordinaire ou glycosé) l'aspect macroscopique et microscopique est à peu près le même. Ce sont des colonies plus ou moins larges, plus ou moins floconneuses, toujours placées à la partie la plus déclive du vase qui les contient. Nous avons observé cependant dans une culture d'une de nos levures dans du bouillon glycosé, et depuis longtemps à l'étuve, un nuage épais et visqueux, nageant à la surface du liquide, et *uniquement* constitué par des filaments et des levures.

L'aspect microscopique est bien différent de celui observé sur les milieux solides. Les levures, loin d'être les éléments uniques, sont isolées ou emprisonnées dans des lacis de filaments, auxquels elles sont accolées ou appendues, rarement seules, généralement par touffes. Certains de ces filaments, très longs, semblent formés d'une seule pièce, tandis que d'autres sont comme la réunion de plusieurs éléments accolés bout à bout. Mais cette séparation n'est que fictive, car si on examine avec plus d'attention, on n'aperçoit aucune solution de continuité dans la membrane d'enveloppe, qui dans certains milieux, comme le liquide de Nægeli saccharosé, entoure aussi les levures, accolées au filament d'où elles semblent sortir.

Il ne faut pas croire cependant que cette forme : levures emprisonnées dans un lacs de filaments, soit identique dans tous les milieux liquides. Il en est, en effet, où les éléments arrondis semblent tout à fait distincts des éléments allongés. Dans une même culture, on rencontre des groupes formés de levures seules, sans aucune trace de filament. Par contre, on ne voit pas d'amas de filaments sans levures, de même qu'on ne connaît pas de milieux, produisant exclusivement des filaments.

Dans les amas, vus au microscope, le ou les filaments sont irrégulièrement situés, soit qu'ils ensèrent les levures, ou les séparent en groupes, soit que ces derniers éléments soient agglomérés autour d'un seul filament.

Parmi les milieux liquides les plus employés pour le *saccharomyces albicans*, citons le bouillon et le touraillon, auxquels il est bon d'ajouter du glucose, le liquide de Nægeli saccharosé, et le vin stérilisé, où on observe le développement le plus abondant de mycélium. Selon Audry, le mycélium y forme « des touffes considérables arrangées en tourbillons presque opaques, où les éléments cellulaires sont devenus très rares ».

Sans vouloir contredire formellement M. Audry, nous devons faire ici une petite rectification. Nous avons déjà dit plus haut, que le développement du muguet dans le vin était très lent à se produire, et qu'il ne paraissait commencer qu'au moment où la chaleur de l'étuve avait fait disparaître l'alcool presque en totalité dans les tubes renfermant du vin coupé de moitié d'eau,

tandis qu'après quinze jours d'étuve, le vin pur n'avait pas poussé. De plus, les touffes mycéliennes, pour si abondantes qu'elles soient, semblent se rencontrer aussi fréquemment dans les autres milieux liquides. Ce qui nous a frappé le plus, c'est un agglutinement des deux éléments, le plus souvent associés, aspect signalé par M. Roger, et propre aux cultures dans le sérum liquide de lapins vaccinés contre le muguet. Enfin, le mycélium est moins long et plus épais que celui que l'on observe dans le liquide de Nægeli saccharosé, par exemple.

Le lait semble être un mauvais milieu de culture, et si parfois on y observe un développement considérable, ce résultat est dû à l'impureté du milieu. L'adjonction d'un agent microbien faisant coaguler le lait, les levures se développent en grand nombre dans son intérieur et à sa surface. Ce fait a été démontré par M. Teissier (*Archives de méd. expérimentale*, 1897, p. 269).

Si on sème du streptocque doré (ce microbe ne coagule pas le lait) en même temps que le champignon du muguet, celui-ci ne se développe guère mieux que dans le lait ordinaire. Si au contraire, on lui adjoint un agent susceptible de coaguler, du *B. coli* ou du *B. subtilis*, ou bien quelques gouttes d'acide lactique, le développement devient considérable et d'une façon prédominante sous la forme levure.

Le *saccharomyces albicans* peut par lui-même coaguler le lait, mais au bout d'un temps assez considérable, vingt jours environ (Ostrowski). Dans toutes nos

cultures, nous avons obtenu des résultats approximatifs.

Citons en dernier lieu l'urine, où le parasite passe facilement et la salive où Kehrér et Ostrowski sont parvenus à cultiver le *saccharomyces albicans* contrairement à tous les auteurs.

Les globules et les filaments sont donc formes d'un même individu, les premiers donnant naissance aux seconds, si on transporte une colonie d'un milieu solide dans un milieu liquide. Mais les filaments disparaissent rapidement, si on sème un tube d'agar, etc., avec une goutte de bouillon cultivé. Les levures seules prolifèrent. Souvent, au bout de vingt-quatre heures on n'y trouve plus que des levures. Comment s'opère cette transformation?

Les levures dérivent l'une de l'autre par bourgeonnement, une levure pouvant donner naissance à plusieurs autres à la fois, et par celles-ci à d'autre encore pour former un véritable bouquet.

Si les circonstances sont favorables, les levures donnent naissance aux filaments. Le ou les bourgeons de la levure s'allongent, suivant un même axe ou dans des directions différentes, et ne se séparent pas toujours de l'élément primitif.

Ces processus sont sous la dépendance de la nature du milieu nutritif et « toutes les formes que présente le champignon du muguet, globules ronds ou ovoïdes, articles filamenteux courts ou allongés, simples ou ramifiés, ne sont que les aspects variables d'une même cellule, suivant les milieux sur lesquels elle se développe ».

L'élément primitif ne passe pas nécessairement par ces différents états successifs, et pendant un temps indéfini on peut maintenir l'une ou l'autre forme, levure ou filament.

Le filament une fois formé « produit deux catégories bien distinctes de nouveaux éléments absolument semblables les uns aux autres au moment de leur apparition. Les uns s'arrêtent dans leur croissance, restent arrondis et constituent les *conidies* qui sont appendues au nombre d'une ou de plusieurs à l'extrémité ou sur les bords des filaments. Les autres continuent à s'accroître, se ramifient suivant un mode très variable ». Nous avons vu plus haut que ces derniers éléments ne sont pas fixes, mais que transportés sur un milieu solide ils disparaissent rapidement : les levures seules prolifèrent (Roux et Linossier).

Ces caractères morphologiques ont été retrouvés identiques, macroscopiquement et microscopiquement, par MM. Teissier, Guimbretière, Stoos et H. de Stœcklin. Leurs milieux caractéristiques, servant de bases à leurs recherches, la gélose et la carotte, donnent des colonies qui se distinguent « par leur complète opacité, leur blancheur éclatante à reflets nacrés, leurs bords neigeux et festonnés ». De plus dans le bouillon, on obtient rapidement des filaments. Seules les levures, trouvées par M. de Stœcklin dans des angines ont tardé quelquefois à donner du mycélium, mais elles en ont toujours donné, de sorte que toutes les levures trouvées par lui (seize échantillons) et qui à prime abord paraissaient différentes, étaient toutes identiques.

Il est à regretter pourtant que cet auteur ne nous

indique pas pour quelles raisons il identifie complètement les levures qu'il a étudiées. Sans entrer dans le domaine de l'expérimentation sur lequel nous reviendrons plus loin, et où il trouve pourtant une grande différence au point de vue du pouvoir pathogène, il eût été intéressant de connaître quel temps a été nécessaire à chacune d'elles pour donner des filaments, et comment elles se sont comportées sur les différents milieux. Mais le seul but de M. de Stoecklin était de rechercher le rôle des microbes associés aux levures et leur action réciproque ou simultanée.

MM. Troisier et Achalme font du microorganisme qu'ils ont trouvé une levure vraie, tout à fait différente de celle du muguet. Les caractères principaux sur lesquels ils se fondent pour les différencier sont tirés de leur morphologie et de leur biologie. En voici le résumé.

Le champignon du muguet se présente à l'examen direct sous forme de levures sphériques, mêlées à des formes filamenteuses abondantes. Il donne sur les milieux solides des cultures profondes, ayant un aspect tomenteux avec prolongements rayonnés, et, sur carotte cuite, des cultures superficielles d'un blanc neigeux; sur milieux liquides, un sédiment grisâtre. C'est un ferment alcoolique faible, produisant de l'acide acétique et de l'aldéhyde.

Le microorganisme à déterminer avait au contraire dans l'exsudat une forme ovoïde, bourgeonnante et jamais filamenteuse. Les cultures sur milieux solides profondes et sphériques, sans prolongements, avaient une teinte gris rosé sur carotte, donnant dans le bouillon

un sédiment brunâtre. C'était de plus un ferment alcoolique énergique, ne donnant ni acide acétique, ni aldéhyde dans ses produits de fermentation.

Sur gélatine peptonisée alcaline et sur l'eau de touraillon gélatinisée, les éléments s'allongent et contiennent des ascospores, caractéristiques des saccharomyces. Les éléments s'allongent davantage dans le liquide de Naegeli, mais ne prennent jamais un aspect comparable aux chlamydospores que MM. Roux et Linossier considèrent comme les « formes durables du champignon du muguet ».

Sans vouloir démentir l'affirmation de MM. Troisier et Achaïne, qu'il nous soit permis cependant quelques réflexions.

Il n'est pas tout à fait juste de dire que les levures du muguet sont sphériques. Dans les concrétions buccales et dans les colonies artificielles, elles sont très souvent ovoïdes, comme il résulte de ce qui a été fait jusqu'ici et comme nous l'avons montré dans nos observations. Elles ne prennent une forme sphérique que sur certains milieux, la gélatine en particulier. Sur carotte, les colonies ont une coloration neigeuse, mais pas toujours, comme nous le verrons tout à l'heure. Sur certaines cultures, on trouve aussi des éléments renfermant des vacuoles en nombre variable, et souvent placées suivant un ordre régulier. Enfin quels sont ces éléments allongés, observés dans le milieu minéral de Naegeli? (1)

(1) Les levures du muguet se reproduisent par bourgeonnement, aussi rencontre-t-on souvent de petites levures appendues à des éléments plus gros.

Une dernière preuve, peut-être plus importante en faveur de la nature de ce parasite, n'a pas été fournie. C'est celle tirée de l'expérimentation, mais à cette époque, on connaissait peu en France l'infection générale produite par le champignon du muguet. Étudiée en Allemagne par Klemperer, et en France par Roux et Linossier, elle ne devait être reprise que quelques mois plus tard par M. Grasset. Il eût été intéressant de savoir si le microorganisme trouvé par MM. Troisier et Achalme était pathogène, dans quelles conditions et quelles lésions il était susceptible de produire.

Mais ces arguments vont être repris durant l'exposé de nos recherches sur les levures que nous avons trouvées.

Disons tout d'abord qu'elles ne portent pas sur la totalité de nos cas : le temps dont nous disposions étant trop court pour faire de chacun une étude complète. Nous avons donc suivi les premiers observés, et durant tout l'exposé qu'on va lire, nous les nommerons levures en faisant suivre ce mot du numéro correspondant à l'observation à laquelle elles appartiennent. En même temps, nous avons pris comme comparaison une levure, qui depuis longtemps déjà servait à M. Roger dans ses recherches sur l'oïdo-mycose expérimentale ; nous l'appellerons lev. VIII.

La technique employée a toujours été la même. A l'aide d'une anse de platine, nous détachions une portion de l'éruption buccale, qui, proménée d'abord sur le plan incliné d'un tube de gélose glycérinée, était en-

suite abandonnée dans un tube de bouillon glycosé. En général, les colonies de levures étaient assez abondantes, pour que, par des passages successifs sur mêmes milieux, nous arrivions à obtenir une culture presque pure. Si les microbes associés prenaient le dessus et empêchaient leur développement, l'emploi d'un matras, où le bouillon glycosé avait contact avec l'air sur une large surface, amenait rapidement une prédominance des levures, de sorte que nous ne nous sommes servi qu'une fois de la plaque de Pétri.

Nos cultures une fois pures, ou lorsqu'on n'y découvrait plus que de rares éléments étrangers, étaient inoculées à des lapins en injections intravéineuses. Les doses, le plus souvent de deux centimètres cubes de cultures dans bouillon glycosé et rarement de trois et plus ont toujours été mortelles. L'ensemencement de la sérosité rénale dans bouillon glycosé nous a donné des cultures absolument pures, qui ont servi de base à nos recherches.

MILIEUX SOLIDES

Nous avons employé la gélose ordinaire, la gélose glycinée, le sérum gélatinisé, le sang défibriné coagulé, la pomme de terre et la carotte.

Gélose ordinaire. — Les colonies de la levure VIII s'y sont développées, telles que Audry les décrit: ce sont des colonies en grains de semoule, d'un blanc éclatant, bien distinctes les unes des autres, ayant une certaine tendance à se fusionner. Mais plusieurs de nos levures,

I, II et VI, y ont donné des colonies peu nettes, très petites, grisâtres, n'ayant aucune tendance à s'accroître. Après quinze jours d'étuve à 38° elles étaient restées macroscopiquement identiques (le liquide de condensation a été fréquemment étendu sur les cultures). A l'examen microscopique, on trouve des filaments dans l'eau de condensation du tube de la levure VIII, et quelques éléments allongés sur la partie solide de la culture. Il en est de même pour les levures III et IV.

Pour celles dont le développement macroscopique a été si minime, durant la période (15 jours) pendant laquelle nous les avons suivies, nous n'avons jamais observé d'éléments allongés dans les colonies. L'eau de condensation n'en a contenu que très tardivement et pas de véritables filaments.

L'agar glyciné est un milieu de prédilection pour toutes les levures en général. Elles s'y accroissent rapidement et abondamment; les colonies primitives, telles qu'elles existent sur gélose ordinaire, poussent des prolongements dans tous les sens, de sorte que toute la surface en est vite recouverte. Les levures V et VI seules y ont présenté des colonies en forme de taches irrégulières de sept à huit millimètres de diamètre conservant leur couleur blanchâtre, et n'ayant jamais l'aspect plissé que nous avons retrouvé constamment dans les cultures de levure VIII.

Dans une culture de levure VIII, en effet, âgée de huit jours, le voile épais qui recouvrait complètement la surface de la gélose, se boursouffle en certains points, se creuse en d'autres en formant des travées surélevées,

séparées les unes des autres par des espaces creux. Elle a un aspect tantôt quadrillé, tantôt feuilleté. Les colonies ont alors perdu leur couleur blanche et nacrée, elles sont devenues grisâtres. Le même aspect a été observé pour la levure IV.



FIG. 2. — Aspect macroscopique de deux variétés de *saccharomyces albicans*, cultivées âgées de 15 jours sur *agar glycériné* (M. Berthon).

Nos levures I, II, III et VI n'ont jamais donné de cultures semblables, même après plusieurs passages par l'animal. Les unes, I, II et VI, tout en recouvrant complètement la surface de l'agar, sont restées humides et brillantes, conservant leur blancheur éclatante pendant une période de plusieurs semaines et malgré

le séjour prolongé à l'étuve. La surface des colonies était irrégulière, coupée de travées longitudinales très épaisses et de bosselures disséminées pour les levures III et IV.

Nous avons retrouvé les mêmes différences microscopiques. Tandis qu'au bout de vingt-quatre et quarante-huit heures, les levures III, IV et VIII donnent des éléments allongés et des filaments dans l'eau de condensation; on n'en retrouve pas dans des cultures même de huit jours des autres levures. Leur forme cependant a subi quelques modifications, surtout pour celles qui étaient ovoïdes à l'examen direct et qui sont devenues sphériques. Certaines, restées ovoïdes, portent appendue à une de leurs extrémités, et retenue par un fin pédicule, une petite levure semblable à un gros microcoque.

A côté des différences de formes, la grandeur est aussi variable; plusieurs de nos levures nous ont toujours paru plus petites. D'autres, au contraire, telle la levure III, avait un volume double de la levure II.

Le sérum gélatinisé, contrairement à une opinion généralement admise, nous a toujours paru peu favorable au développement du champignon du muguet. Dans la plupart de nos cultures, il a présenté un voile blanchâtre très léger, dans lequel on ne distingue pas de colonies bien nettes. La plus belle que nous ayons observée est celle de la levure III. Il s'est formé des traînées longitudinales, d'un blanc peu éclatant, minces et chagrinées, composées de colonies toutes petites, qui, vues à la loupe, semblaient arrondies et

acuminées. Ça et là, des colonies accolées et semblables.

Au microscope, elles sont constituées par des éléments arrondis se colorant mal dans toute leur étendue; ou bien, leur protoplasma est granuleux, percé de vacuoles, dont le défaut de coloration tranche avec les parties voisines très bien colorées. A côté de ces globules, on trouve des éléments très allongés, presque du court mycélium, tandis que pour toutes nos levures, le liquide de condensation contenait de beaux filaments.

Sur sang défibriné et coagulé, la levure VIII pousse très mal. Elle forme à sa surface des placards larges de 8 à 10 millimètres, circulaires, s'étendant dans la profondeur du milieu qu'il creuse en cupule. Leur coloration est blanchâtre. Certaines de nos levures ne s'y sont pas développées, telles les levures II et VI.

La constitution microscopique est la même que pour les colonies, se développant sur sérum. Mais les filaments sont très rares, et les formes d'involution abondantes.

Nous n'avons obtenu aucun signe distinctif sur *pomme de terre*. — Les colonies, épaisses et abondantes, se sont toujours présentées sous forme d'un ruban, couleur gris sale, formées des mêmes éléments que les cultures sur carotte.

La particularité qui nous a frappé le plus dans nos cultures sur *carotte*, c'est certainement l'aspect microscopique fourni par la levure V. A deux reprises différentes, les colonies s'étendaient en large surface, semblaient comme boursoufflées et quadrillées, telles qu'on les observe sur agar glyciné. Mais une loupe

de très faible grossissement, permettait de voir les détails suivants : au lieu d'une ligne continue, on avait une longue suite de petites colonies fortement acuminées, placées suivant un même axe. Chaque colonie prise séparément était formée d'un tronc principal sur lequel venaient se greffer d'autres troncs plus petits, perpendiculaires ou obliques au premier.

Prise dans son ensemble, la culture ressemblait à de la mousse, et au lieu de la couleur blanche et nacrée classique, elle était d'un blanc grisâtre, se rapprochant de la teinte qu'elle prend sur pomme de terre.

Nos autres cultures avaient bien à peu près l'aspect que l'on connaît. Disons seulement que la couleur change d'une espèce à l'autre, et que cette variété tient le plus souvent à la partie de la carotte sur laquelle la levure s'est développée.

Microscopiquement, nous avons noté quelques différences, sans doute de peu d'importance, mais que nous ne devons pas passer sous silence.

Levure I. — Levures très grosses, ovoïdes, avec quelques éléments allongés, mais pas de mycélium.

Levure II. — Levures très petites et quelques filaments très fins et allongés.

La levure III présente les mêmes caractères que la levure I, mais çà et là on trouve des cellules allongées très volumineuses.

Les globules de la levure IV sont très gros, et présentent nettement des vacuoles arrondies, situées au centre quand elles sont uniques, superposées si l'élément en contient deux, et placées sans aucun ordre si

elles sont plus nombreuses. Cette levure n'y donne ni mycélium, ni éléments allongés.

Sur *gélatine* (nous avons laissé le développement se faire à la température du laboratoire) nos levures se sont comportées à peu près de la même façon. Leur aspect macroscopique était identique ; les colonies réunies l'une à l'autre formaient comme un ruban épais, à bords convexes, d'une couleur blanc grisâtre. Elles étaient fortement adhérentes à la gélatine, qu'elles ont paru déprimer par places. Aucune n'a liquéfié.

Microscopiquement, elles possédaient des caractères semblables et quelques différences. (L'examen a été pratiqué quatre semaines environ après l'ensemencement, quand les cultures nous ont paru suffisamment développées.)

Toutes possédaient des éléments de grandeurs et de formes très variables : circulaires ou ovoïdes, les uns ayant trois à quatre fois le volume normal, d'autres de la taille d'un gros microcoque, d'autres enfin tenant le milieu. Ils ont tous une membrane d'enveloppe très nette, renfermant un protoplasma percé de vacuoles plus ou moins nombreuses et situées irrégulièrement dans son épaisseur. Certains gros éléments sont percés d'un nombre incalculable de vacuoles minuscules, qui fait donner à l'ensemble une teinte plus pâle, une coloration moins nette que celle des levures avoisinantes. Parmi les formes anormales les plus fréquentes, citons : deux grosses levures réunies par un filament épais et court ; deux levures accolées l'une à l'autre, le diamètre de la surface d'accrolement

étant plus petit que tous les autres, etc. Mais les plus nombreuses sont certainement celles où des levures ordinaires portent, appendu par un fin pédicule à une de leurs extrémités, un élément de petite taille qui semble sur le point de s'en détacher.

Aucune règle, avons-nous dit, ne préside en général à la situation des vacuoles dans le protoplasma. Ceci est vrai pour les éléments dégénérés. Dans les jeunes, au contraire, il semble qu'une certaine place leur est assignée. Nous avons remarqué que lorsqu'elle est unique, la vacuole est placée à la périphérie du protoplasma, tout près de la membrane d'enveloppe, et à une des extrémités du grand axe, si la levure est ovoïde. Y a-t-il deux vacuoles, elles occupent une place symétrique, de chaque côté du diamètre et à égale distance de la périphérie ; c'est à peu près l'aspect représenté par une coupe de l'ovaire de certaines graines. Enfin elles se superposent dans les éléments allongés, si elles sont trois ou quatre. Au delà de ce nombre on décrirait des variétés sans fin.

Les différences résident surtout dans la forme des gros éléments, leur proportion et enfin de temps à autre l'existence d'un élément plus allongé, qu'on pourrait presque appeler filament. Mais cette forme est excessivement rare.

Dans les autres cultures, nous avons trouvé des levures de toutes les dimensions se colorant très bien pendant la première période du développement, mais perdant vite cette propriété.

MILIEUX LIQUIDES

Il était intéressant de savoir comment se comportaient nos différentes levures dans les milieux liquides, dont la propriété de développer le muguet sous ses deux formes, globuleuse et filamenteuse, toujours associées, est reconnue par tous. Nous les avons donc cultivées simultanément dans le bouillon et l'eau de touraillons, simples et additionnés de glucose, le lait, le liquide de Naegeli saccharosé et le vin.

Le bouillon ordinaire est un mauvais milieu pour le champignon du muguet qui y donne des colonies peu abondantes, peu épaisses, simulant de petits flocons de sable qui amènent un très léger trouble quand on agite le tube. Mais quelques minutes de repos suffisent pour le clarifier complètement.

Le développement a été plus abondant pour la levure IV. Cette levure appartenant à l'observation IV, où l'examen direct des concrétions muguétiques a donné des filaments seuls. Y aurait-il un rapprochement à faire entre cet état et l'action mycélinisante du bouillon ? Il est tout au moins permis de supposer, que les muguets contenant du mycélium en très grande quantité ont une tendance à se développer sous cette forme, plus grande que ceux où les éléments arrondis sont la majorité. C'est ce qui semble découler de nos remarques. On les lira un peu plus loin.

Pour les levures I, II et V, les colonies formaient

de petits grains poussiéreux, s'attachant à la paroi du tube, le plus souvent à la partie la plus déclive, quelquefois à la partie moyenne.

Plus différent encore a été l'aspect microscopique. Tandis qu'au bout de quarante-huit heures, on pouvait voir un beau mycélium long et bien coloré dans les préparations des levures IV, VI, VII et VIII, on trouvait uniquement des globules dans celles des levures I, II et V. Deux autres examens, pratiqués huit et quinze jours après l'ensemencement, ont donné les mêmes résultats. Les cultures n'ont pas été suivies plus longtemps.

Quant à la levure III, quoiqu'elle ait paru être un muguet classique, elle a tardé à donner des filaments. Nous les avons observés six jours seulement après l'ensemencement.

L'eau de touraillons, sans addition de glucose, donne des colonies encore moins abondantes que le bouillon. Nos levures s'y sont développées avec les mêmes ressemblances et les mêmes différences. La quantité seule a varié. La mycélinisation s'y est faite de la même façon. Pour la levure III, elle a été peut-être un peu plus rapide; nous ne l'avons pas observée pour les levures I, II et V.

Tout autre est l'aspect des tubes, lorsqu'au bouillon ou au touraillon on a ajouté une quantité de glucose variable de 1 à 5 pour 100.

Au bout de vingt-quatre heures, on aperçoit dans le fond un épais dépôt de couleur blanc grisâtre : les parties supérieures du liquide n'ont plus la limpidité

première; il est légèrement troublé. Parfois sa surface est recouverte d'une légère mousse de fermentation.

Si on agite légèrement le tube, le dépôt se détache aisément sous forme d'une touffe, retenue par un pédicule plus ou moins épais. Le bouillon se trouble, mais les colonies ne se dissocient complètement qu'après de violentes secousses, et encore, n'est-elle jamais complète dans les cultures un peu anciennes.

Ce dépôt s'accroît pendant quelque temps, si on laisse la culture plusieurs jours à l'étuve, au point d'atteindre un centimètre de haut. Mais en vieillissant, elle semble avoir perdu de son poids, et après un laps de temps très variable, le liquide tient en suspension de grosses touffes d'éléments, comparables à une petite masse de coton hydrophile imbibée. La consistance est comparable à du blanc d'œuf. C'est dans ces cas que nous avons observé, mais très rarement, des colonies de champignon, occupant la surface du liquide. Au premier abord, nous avons pensé à une impureté.

Cet aspect a été à peu près le même pour toutes nos levures, mais microscopiquement, nous avons à noter bien des différences.

Les levures III, IV, VI, VII et VIII, ont donné rapidement du mycélium, les unes en vingt-quatre heures, les autres en quarante-huit. Les levures I et V ont été longues à présenter cette forme. Dans les premiers ensemencements, nous avons été dix à quinze jours sans la rencontrer. Mais elles ont vite acquis cette propriété, surtout après les passages consécutifs sur milieux semblables ou différents, et après des inocula-

tions successives aux lapins. Nous devons consigner immédiatement cette remarque, que les cultures provenant de l'ensemencement de la sérosité rénale, n'ont pas tout à fait les mêmes propriétés que les cultures obtenues directement du muguet buccal.

Ce fait est bien prouvé par la levure II. Une culture dans bouillon glycosé était restée pendant douze jours à l'étuve sans présenter de mycélium. Un lapin en reçoit 2 centimètres cubes dans la veine marginale de l'oreille, et meurt au bout de deux jours. On sème les reins dans du bouillon glycosé, et quatre jours après on trouve un beau mycélium.

La même culture est inoculée de la même façon et à la même dose à un autre lapin, qui meurt douze heures après. La mort a été si rapide qu'on ne trouve pas de lésions des reins. Néanmoins, on sème leur sérosité, et deux examens microscopiques faits vingt-quatre et quarante-huit heures après, permettent d'observer dans le second de très beaux filaments de mycélium.

Quelle est l'explication de ce fait ? Nous pensons que les levures, au contact du sérum sanguin et des tissus, retrouvent cette propriété qui est un de leurs caractères propres, mais qu'elles avaient perdu sous l'influence de causes indéterminées. Or, nous allons le voir, le sérum sanguin possède à un haut degré ce pouvoir de faire pousser rapidement des filaments.

Nous avons fait aussi une autre remarque à propos de la levure II, tandis qu'un tube de bouillon glycosé a donné du mycélium au bout de douze jours seule-

ment, un matras n'en contenant qu'une très faible épaisseur en a donné bien plus rapidement, la semence étant la même pour les deux cultures.

Faut-il induire de ce dernier fait, qu'un large contact avec l'oxygène de l'air influe non seulement sur le développement des levures, mais aussi sur celui du mycélium? Nous nous contentons de signaler ce fait unique, sans vouloir en tirer une conclusion.

Les cultures sur *liquide de Naegeli saccharosé à 5 pour 100* nous ont donné des résultats identiques pour toutes les levures.

Macroscopiquement, les colonies occupent le tiers inférieur du liquide. Ce sont des flocons épais, d'un blanc éclatant et comme formés de paillettes entrecroisées. Elle se dissocient facilement dans le liquide qui est resté bien clair.

Au microscope, toutes renferment des levures et des filaments avec tous les intermédiaires. Les levures, de dimensions variables (surtout pour les lev. I et IV, où elles sont en grande partie très petites) ont un protoplasma bien coloré, entouré d'une cuticule incolore de moyenne épaisseur. Les *filaments* très longs sont ramifiés. Au niveau de leurs branches, le protoplasma est étranglé, comme séparé nettement. Il semble donc que chaque filament soit composé de divers éléments placés bout à bout, suivant un même axe ou des directions différentes; surtout lorsqu'au niveau d'une solution de continuité, à l'origine d'une ramification, on trouve un élément arrondi. Un examen attentif démontre vite que ce sont des parties d'un même

individu, et dans les préparations montées dans l'eau (et examinées avec l'oc. 3, Leitz), on voit la membrane d'enveloppe contourner ces éléments divers et les englober complètement. Parfois isolés, les filaments, comme les levures, sont souvent réunis en amas où ils



FIG. 3. — Aspect d'une colonie ayant poussé dans le liquide de *Negeli saccharosé*.
(Dessin de M. Berthon.)

sont associés ou séparés. Les amas de levures seules sont fréquents : rarement les lacis de filaments ne contiennent aucune levure.

Nous n'avons à signaler aucun caractère différentiel entre nos levures. Rappelons seulement que la levure

Il présente des globules très petits; nous les avons d'ailleurs rencontrés dans toutes ses cultures.

Nous avons eu l'occasion, deux fois déjà, de parler de nos cultures sur *vin*. Rappelons brièvement comment elles ont été faites.

Des tubes contenant les uns du vin pur, les autres du vin coupé de moitié d'eau et stérilisés ont été ensemencés simultanément avec nos levures. Quarante-huit heures après, ils présentaient tous un épais dépôt noirâtre, pouvant faire croire à un développement végétal. Mais nous nous sommes vite aperçu que nous avions affaire dans tous les tubes à un dépôt de matières colorantes et sans la moindre trace d'éléments vivants. Au bout d'une dizaine de jours seulement, les colonies sont apparues dans les tubes de vin coupé d'eau. L'examen a été fait vingt jours après l'ensemencement et, à cette date, les tubes contenant du vin pur n'avaient pas poussé, malgré leur séjour à l'étuve.

Pour toutes, les colonies ont été très abondantes avec une prédominance marquée pour les lev. I et II. Elles étaient formées de globules et de filaments.

Les premiers se distinguent de ceux observés sur les autres milieux, en ce que leur forme est en général sphérique, leur volume plutôt considérable. Leur membrane d'enveloppe est peu apparente, mais le protoplasma bien coloré subit rarement l'action de dégénérescence. Quelquefois isolées, les levures sont presque toujours réunies en amas plus ou moins considérables, renfermant des filaments, qui les séparent ou les circonscrivent.

Les filaments sont courts, épais, arrondis à leurs extrémités. Ils ne présentent pas d'étranglement du protoplasma. Toutefois on rencontre des faisceaux de mycélium où les éléments semblent être d'une longueur considérable, mais l'enchevêtrement est toujours tel, qu'il est impossible d'en saisir les détails. Les levures y sont rares et isolées.

À l'encontre des levures, le protoplasma dégénère rapidement, se coupe d'espaces clairs et colorés, puis se décolore complètement, tandis que sa membrane d'enveloppe se rétrécit de plus en plus, pour former bientôt une ligne sinueuse qui restera le dernier vestige de l'élément disparu. Une dégénérescence si complète ne se voit que dans des cultures vieilles. Celles-ci possèdent aussi des levures énormes et dégénérées.

Voici en résumé l'état de quelques cultures :

Lev. I. — Très abondante. Autant de levures que de filaments. Mycélium ramifié.

Lev. II. — Beaucoup plus abondante. Faisceaux de filaments circonscrivant des groupes de levures.

Lev. III. — Id. Mais filaments courts et non ramifiés. Moins abondante.

Lev. V. — Groupes de cinq à six levures. Prédominance des levures.

Lev. VIII. — Abondance moyenne. Faisceaux épais de filaments avec peu de levures. Mais quelquefois, un filament court et unique coupe en deux un gros amas de levures.

Sans vouloir tirer des conclusions nettes de nos

cultures *sur lait*, qui n'ont été faites qu'une fois pour la plupart et à des moments différents, nous voulons cependant en indiquer les résultats.

Outre que le lait est un mauvais milieu de développement, le champignon du muguet s'y comporte autrement que dans les autres milieux liquides.

L'élément prédominant est la levure, tantôt isolée, tantôt réunie au nombre de quatre ou cinq, rarement davantage. Ces groupes sont traversés de filaments courts et minces, mais le mycélium est plus long et plus épais quand il n'est pas accolé à des levures. Les éléments allongés sont assez nombreux.

La coagulation a lieu en moyenne au bout de dix-huit à vingt jours.

Lev. I. — Au bout de trois jours *s'est développée abondamment*. Il n'y a que des levures. Vingt jours après, le lait n'était pas encore coagulé. Toujours très abondante, la culture contenait surtout des levures et quelques rares éléments allongés, mais pas de mycélium. La coagulation ne s'est faite que vingt-six jours après l'ensemencement et à partir de cette époque seulement le mycélium s'est montré, et les autres éléments sont devenus plus abondants. (Propriété du lait signalée par M. Teissier. — V. plus haut.)

Dans une autre culture, impure, le mycélium s'est montré rapidement, sans doute à cause de la coagulation qui en était résultée.

Lev. II. — S'est très peu développée, sous forme de levures seules. N'a pas été suivie.

Lev. III. — Id. Coagulation après vingt jours. Levures et mycélium.



FIG. 4. — Colonie développée dans le *sérum normal* (M. Roger).

Lev. IV. — S'est coagulée au bout de dix-huit jours. On y trouve de grosses levures accolées deux à deux, ou réunies en groupes, et par places un long mycélium.

Lev. V. — Coagulation au bout de vingt-trois jours. Abondance moyenne d'éléments surtout levures. Mycélium rare et grêle, se colorant mal. Mais cette culture renferme peu d'éléments dégénérés.

Dans une seconde culture, la coagulation a été plus rapide, et on n'y a pas trouvé de mycélium.

Lev. VI. — Peu abondante. Coagulation au bout de vingt jours. Levures toujours isolées, mais de dimensions variables. Pas de mycélium.

Lev. VIII. — Au début, rien que des levures bien colorées. Au moment de la coagulation (vingt jours), levures allongées et mycélium.

La levure I ne s'est donc pas comportée comme les autres, puisqu'elle s'est développée très abondamment sous sa forme globuleuse exclusive et que la coagulation n'a eu lieu qu'au bout de vingt-six jours. Les différences ont été bien minimes entre les autres, mais des recherches pourraient être faites dans ce sens et amèneraient sans doute à des résultats.

Nous avons ensuite fait plusieurs séries de cultures dans le sérum normal de lapin et dans le sérum de lapins inoculés avec nos différentes levures. Voyons comment elles s'y sont comportées.

Macroscopiquement, les colonies de muguet qui se développent dans le sérum normal ressemblent beaucoup à celles du liquide de Nægeli, avec seulement une différence de coloration plus blanche dans celles-ci,

due sans doute au milieu. Ce sont des « flocons épais et serrés » (Roger) qui occupent les deux tiers inférieurs du tube. Au bout de 24 heures, on les trouve constitués par de « beaux filaments mélangés à des formes en levure ; celles-ci, pourvues parfois d'un bourgeon terminal ou latéral, sont constituées par une masse de protoplasma vivement coloré par le bleu de méthylène et limitées par une cuticule incolore et fort mince qui lui forme un double contour. Le protoplasma, loin d'être homogène, présente des parties claires et des parties foncées, des vacuoles presque incolores, et parfois des grains pigmentaires. Ainsi constituées, ces levures sont libres, isolées ou réunies par deux ou par trois ; mais, même dans les cas d'adhérence, on reconnaît que chaque élément a une individualité propre ; les cuticules sont bien distinctes. Il y a simplement accollement et non fusion avec les éléments voisins.

« Les formes filamenteuses diffèrent des précédentes par le développement plus considérable de la cuticule, par la quantité plus faible du protoplasma et son affinité moindre pour les couleurs d'aniline ; par places ce protoplasma fait défaut, de sorte que les filaments sont segmentés par des espaces clairs. Ces filaments sont indivis ou ramifiés, ou munis de bourgeons latéraux ayant la forme de levures (1). »

Comme dans le liquide de Nægeli, nos levures ont

(1) Dr H. ROGER, Les Infections non bactériennes, *Rev. gén. des Sciences*, 1396, page 772.

présenté peu de différences entre elles. Le développement y a toujours été très abondant. Toutefois dans les deux premières séries, nous avons noté un aspect particulier pour les levures I, II et III, où les éléments globuleux ont toujours été bien plus abondants, tandis que les filaments étaient très rares. Leur protoplasma se colorait parfaitement, et après plusieurs jours seulement apparaissaient les vacuoles.

Nous n'avons pas rencontré ce caractère différentiel dans deux nouvelles séries, toutes ayant pris le même aspect.

Mais il faut considérer que ces dernières cultures ont évolué longtemps après le début de nos recherches. Nos levures avaient subi de nombreux passages par l'animal et par différents milieux; ce qui n'a pas été sans influencer beaucoup sur elles. Il a été démontré que les caractères de certains microorganismes changent selon qu'on leur fait subir des passages successifs sur mêmes milieux, ou sur des milieux différents.

Pour le muguet, nous avons été à même d'observer ce fait bien des fois, d'autant plus que nos levures, différentes en apparence, ne sont que des variétés pouvant être rapportées à un type unique, dont elles se sont séparées sous l'influence de causes difficiles à déterminer.

Une seule fois, nous avons noté pour la lev. IV dans le sérum normal, l'absence complète de filaments avec une abondance de globules volumineux, ayant une membrane d'enveloppe très épaisse. Mais la culture était impure et contenait des microcoques. Deux faits

semblables avaient été observés dans le liquide de Nægeli. Nous ne voulons pas tirer de conclusions de ces trois faits accidentels; il serait intéressant cependant de rechercher l'influence des autres microorganismes sur le développement des filaments du *saccharomyces albicans*.

Avant d'exposer les résultats obtenus dans nos recherches sur les sérums de lapins inoculés, il est intéressant de rappeler l'aspect des colonies du muguet lorsqu'elles ont poussé dans le sérum d'un lapin vacciné. Nous avons en effet trouvé beaucoup d'analogies entre elles.

Ce fait a été mis en évidence par M. Roger. Si on injecte de très petites quantités de culture dans les veines d'un lapin, si on continue progressivement ces inoculations en ayant soin de bien les espacer et d'augmenter lentement les doses, on arrive à faire supporter des quantités doubles et même triples de la dose mortelle.

Dans le sérum d'un lapin ainsi immunisé contre le muguet, l'aspect des colonies est tout différent de celui que nous avons décrit plus haut. Au bout de 24 heures, on trouve dans le fond du tube quelques flocons ou bien un « amas de petits grains ayant une grande tendance à s'agglutiner de façon à former parfois une masse unique ». Mais les éléments ne sont pas nombreux et leur nombre n'augmente pas sensiblement les jours suivants. De plus, si on transporte quelques gouttes de cette culture dans un tube semblable, le liquide reste stérile, quelque considérable qu'ait été l'ensemencement.

Au microscope on trouve des levures et des filaments. Une levure isolée présente un protoplasma normal; « seulement il est entouré d'une masse incolore, hyaline quelquefois légèrement striée, dont les bords sont sinueux,



IR

FIG. 5.— Colonie développée dans le *sérum de Vaccin*. — Éléments agglutinés et entourés d'une cuticule épaissie (M. Roger).

mal délimités, et la largeur de cinq à dix fois plus considérable que celle de la cuticule normale. Les éléments

sont rarement isolés ; ils sont réunis par deux, par trois, plus souvent en amas volumineux, où l'on compte de dix à trente masses protoplasmiques. Il est facile de se convaincre qu'il s'agit là non d'un simple accollement, mais d'une fusion des cuticules, de la formation d'une vraie zooglée. Les masses protoplasmiques apparaissent comme encastrées dans une gangue transparente, hyaline, amorphe, ou présentant encore des stries qui esquissent une légère séparation entre les divers éléments fusionnés. Quant aux filaments, ils sont constitués également par une masse protoplasmique entourée d'une cuticule fort épaisse ; par places, ils sont intimement unis à des levures, isolées ou agglutinées ; ailleurs, une de leurs extrémités vient se perdre au milieu d'un amas de levures, avec lesquelles elle semble fusionnée » (Dr Roger, *loco cit.*).

On observe à peu près le même aspect en délayant dans du sérum de vacciné des colonies jeunes de muguet, prélevées sur un autre milieu, l'agar ou la carotte par exemple. Au bout de 10 à 15 minutes de contact, la membrane d'enveloppe « commence à se distendre, puis elle finit par prendre l'aspect d'une couche hyaline ayant de trois à quatre fois l'épaisseur normale ; en même temps les éléments tendent à s'accoler et à former de petits amas » (*Id.*).

Le sérum des lapins ayant reçu dans les veines un à deux centimètres de culture virulente d'une de nos levures possède la plupart des propriétés que nous venons de décrire. D'une manière générale, la dégénérescence des éléments y est plus prononcée, leur agglu-

tinement moins net, mais à des degrés différents selon les nombreuses conditions où nous nous sommes placés. Avant de les exposer, et avant d'en tirer des conclusions au point de vue différentiel, nous croyons utile de retracer brièvement ces expériences.

Notre technique est toujours la même. Le sérum réparti également dans des tubes à essai stérilisés a été semé avec deux ou trois gouttes de bouillon glycosé récemment cultivé. Lorsqu'il était pris en caillot (phénomène dont nous parlerons plus loin) nous avons pris soin d'enlever la fibrine à l'aide d'une tige de platine. Dans chaque expérience, les examens ont été faits le même jour. En voici l'exposé :

EXPÉRIENCE. I. — Cultures dans sérum de lev. I. L'examen est pratiqué au bout de 48 heures. Toutes les levures se sont très bien développées sous forme de grumeaux plus ou moins épais, moins nombreux peut-être pour les lev. I et II. Les colonies sont formées de mycélium et de levures. Très peu de filaments dans la lev. VIII. Les éléments sont agglutinés pour les lev. I et VIII avec épaississement de la membrane d'enveloppe. Dans les autres cultures, même aspect que dans le sérum normal (Le sérum provient d'un lapin de 2,890 grammes ayant reçu 1 cc. de culture virulente. Tué 18 heures après).

Exp. II. — C. sérum de lev. I. Provient d'un lapin de 1,780 grammes ayant reçu 1/2 cc. de culture très virulente. Colonies très abondantes pour les lev. II et VIII, un peu moins pour les lev. III et IV, en très petite quantité pour lev. I et V. Ce sont des grumeaux formés de filaments et de levures. Les filaments sont rares pour les lev. VIII et III, exceptionnels pour les I. On n'en trouve aucun dans la lev. II, mais la culture est impure. La dégénérescence est plus avancée que dans le cas précédent dans la

lev. III, presque nulle pour les autres. Pour cette même lev. III le mycélium est long et grêle, pour les autres court avec membrane d'enveloppe épaissie.

Exp. III. — Sérum de lev. II. Provient d'un lapin de 1,600 grammes, ayant reçu 2 cc. de culture. Pas de lésions, sérum d'aspect normal. Examen 4 jours.

Développement très abondant pour toutes, sous forme de flocons épais se dissociant difficilement. Contiennent également des levures et des filaments. Dégénérescence très avancée; un peu moins cependant pour les II et III. Les levures ont un protoplasma très granuleux, rempli de vacuoles; parfois il a disparu complètement. La membrane d'enveloppe est mince, parfois dentelée (lev. III). Les filaments longs et grêles ont aussi un protoplasma granuleux, pouvant faire défaut (lev. I). Dans ce cas, ils ne sont plus représentés que par un long cylindre, limités par une cuticule très mince qui n'est souvent qu'une ligne colorée.

Exp. IV. — Sérum de lev. III. Lactescent, pris en caillot, provient d'un lapin de 1,740 grammes ayant reçu 2 cc. de culture de 3 jours. Lésions des reins typiques. Examen 3 jours.

Développement très abondant pour toutes les autres levures sous forme de flocons fins et granuleux, à peine visible pour la lev. III, sous forme de petits grains. Toutes ont des levures et des filaments; la lev. III n'a pas de vrai mycélium, mais seulement des éléments allongés ayant 3 ou 4 fois la longueur d'une levure. Pour cette dernière, la membrane d'enveloppe est très épaisse, il y a de l'agglutinement. En général, dégénérescence assez avancée; protoplasma granuleux et percé de vacuoles, épaissement de la cuticule.

Exp. V. — Sérum de lev. IV. Lactescent, provient d'un lapin de 1,930 grammes ayant reçu 1 centimètre cube de culture très virulente, âgée de 4 jours. Il a présenté les lésions les plus considérables que nous ayons rencontrées. Granulations très abondantes des reins, *de tout l'intestin*, du péritoine, du foie, du dia-

phragme, de la rate, du cœur et quelques-unes sur le cerveau. Diarrhée fétide.

^{1^{er}} *Examen*, pratiqué au bout de deux jours. Développement très peu abondant pour la lev. IV sous forme de grains; sous forme de grumeaux floconneux pour les autres avec une abondance considérable (lev. VIII), moyenne (lev. V), minime (lev. I, II, III et VI). On ne trouve que des levures et des éléments

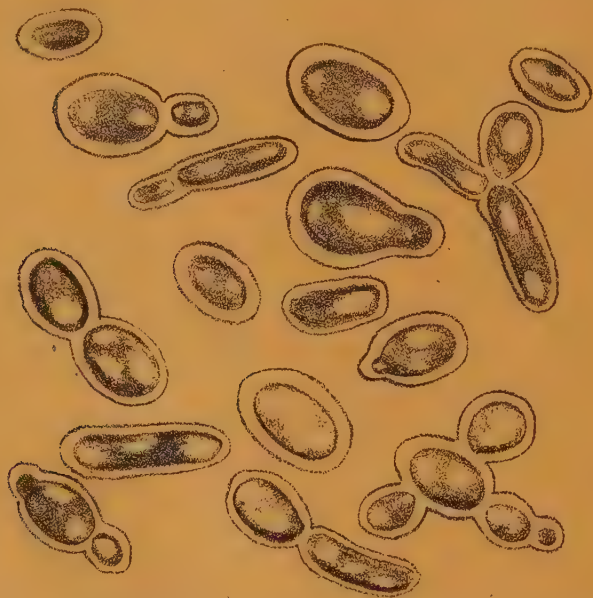


FIG. 6. — Colonie développée dans le sérum de lapin inoculé. — Éléments dégénérés. — Pas de véritables filaments. — Léger épaissement de la membrane d'enveloppe (M. Berthon).

allongés et pas de véritable mycélium. La dégénérescence est très avancée surtout pour la lev. IV, où les levures sont déformées tantôt remplies de vacuoles, tantôt complètement décolorées; même état pour les éléments allongés, qui parfois présentent alternativement des zones obscures et claires. Pour les autres levures, il y a un peu moins de dégénérescence, mais tous les éléments ont au moins une vacuole incolore. Beaucoup de levures

petites dans la lev. VIII. La lev. II est presque aussi dégénérée que la lev. IV.

2^e *Examen*, pratiqué le 14 janvier. Même aspect. La lev. IV est cependant plus abondante. On trouve les mêmes éléments avec en plus un peu de mycélium semblant formé de levures accolées pour les lev. IV et V, assez long, mais ne se colorant pas pour la lev. VIII. Éléments portant de petites levures à une de leurs extrémités. Même état de dégénérescence que précédemment.

Exp. VI. — Sérum de lev. IV, provenant d'un lapin de 2,25 grammes ayant reçu 1^{cc},5 d'une culture de la sérosité rénale du précédent, tué vingt-quatre heures après, présentant des lésions moins nombreuses que dans l'expérience précédente. Sérum lactescent. L'examen est pratiqué au bout de deux jours. La lev. II est très abondante, la lev. IV est peu considérable, toutes les autres le sont moyennement. Colonies en grumeaux granuleux, formées pour toutes de levures et de filaments, réunies en amas considérables dans les lev. II et IV. Les levures sont percées de vacuoles; le mycélium tantôt court et grêle (lev. VII) est terminé par une levure dégénérée, tantôt long. Dégénérescence plus accusée pour les filaments. Levures et filaments dégénérés dans la lev. IV.

Exp. VII. — Sérum de lev. V, non lactescent, provient d'un lapin qui, ayant reçu 2 centimètres cubes de culture dans les veines, présentait des lésions très peu accusées. L'examen est fait au bout de vingt-quatre heures. Développement très abondant pour la lev. III, moyen pour les autres. Ce sont des grumeaux floconneux contenant plus souvent des levures et du mycélium. Toutefois, il y a très peu de filaments dans les lev. V et VI. Ils sont courts dans la lev. III. Ils sont aussi nombreux que les globules dans les lev. I, II et IV. Les éléments de la lev. V sont très dégénérés; pour toutes les autres, les éléments se colorent assez bien à part quelques filaments longs et grêles des lev. I et II. Les globules de la lev. VI sont énormes, mais bien colorés.

Exp. VIII. — Sérum de lev. VI, lactescent et coagulé, provient d'un lapin de 1,940 grammes, ayant reçu 2 centimètres cubes de cultures, et présentant à l'autopsie des lésions nombreuses au rein, à l'appendice, au cœur. Colonies en grumeaux épais, souvent comme des pellicules tombant au fond du liquide. Plus abondants dans les lev. I et II, très peu dans toutes les autres, avec un degré en moins encore pour la lev. VI. Presque toujours on rencontre des levures et des filaments, mais ceux-ci sont très rares dans les lev. II, IV, V et VIII : ce sont de grosses levures allongées. Dans le champ du microscope on les rencontre plus fréquemment en amas. Le protoplasma des globules et des filaments est creusé de vacuoles et renferme des granulations abondantes, mais la dégénérescence est plus avancée pour celui des filaments. La levure VI présente des amas de levures, sans mycélium, plus dégénérés que toutes les autres.

Exp. IX. — Sérum de lev. VIII, lactescent et fortement coagulé dans le ballon. Mis dans les tubes à essai, il s'y coagule de nouveau. Examen pratiqué au bout de quatre jours. Provient d'un lapin de 2,505 grammes, ayant reçu 2 centimètres cubes d'une culture déjà ancienne, et tué quarante-huit heures après. Présentant des lésions du rein, de l'appendice, du diaphragme. Les colonies sont en grumeaux, toutefois celles de la lev. VIII sont bien moins abondantes et en grains. En général, pas de mycélium (lev. V et VIII), très peu (toutes les autres). Dans la lev. VIII, les globules sont accolés souvent sur le prolongement l'un de l'autre : ils possèdent tantôt une vacuole centrale, tantôt plusieurs placées suivant le même axe. La dégénérescence est très avancée, un peu moins pour les autres. Aspect particulier des filaments : chaîne formée d'anneaux dont on voit le centre très clair et la circonférence foncée.

Après avoir étudié le développement de nos différentes levures, nous devons conclure qu'elles présen-

tent des variétés, pour la plupart constantes, au point de vue macroscopique et microscopique.

Leurs colonies diffèrent d'aspect, de forme, de couleur. Elles ont une tendance plus ou moins grande à s'accroître.

Sur les milieux liquides, elles donnent toutes des filaments, certaines après un temps très long.

Leur développement dans le sérum provenant des lapins inoculés avec leurs cultures est variable avec chacune d'elles. En général, les éléments sont immédiatement frappés de dégénérescence et au bout de peu de temps cessent de se multiplier. De sorte que pour quelques levures on constate la présence de filaments, et dans d'autres il y a des levures seules avec quelquefois des éléments allongés. Enfin, plus une levure s'est montrée virulente, plus aussi la dégénérescence s'est accentuée.

Il n'y a donc pas un *saccharomyces albicans* : c'est une classe qui comprend des variétés.

Levure de bière.

Tout en poursuivant nos recherches sur nos différentes levures, qui toutes ont les mêmes caractères fondamentaux, nous avons entrepris sur les conseils et avec l'aide de M. Roger une série d'expériences, tant en cultures qu'en inoculations, sur un *saccharomyces* véritable, la levure de bière. Ce qui nous poussait surtout à comparer le champignon du muguet avec cet

organisme, c'était non seulement le désir de connaître leurs caractères communs et différentiels, mais surtout les rapports, voire les analogies qui devaient exister entre ce dernier et le microorganisme trouvé par MM. Troisier et Achalmé. Nous avons employé pour cette étude la levure de bière du commerce, qui, nous l'avons appris malheureusement trop tard, n'est pas la véritable. Néanmoins, nous ne voulons pas passer sous silence les résultats obtenus, car si nous n'avons pu identifier la levure de bière et le *saccharomyces albicans*, nous montrerons cependant quelques-uns de ses caractères tant macroscopiques que microscopiques, et à l'aide de quelques expériences nous prouverons qu'après l'avoir habituée à un milieu animal, le sérum normal, nous avons pu la rendre pathogène et lui faire reproduire les principales lésions de l'infection muguetique.

Avant d'avoir été cultivée et vue à un fort grossissement, cette levure était constituée par des éléments arrondis, plus gros que les globules du *saccharomyces albicans*, ayant un protoplasma plus réfringent et une membrane d'enveloppe plus épaisse. Aucun filament ni d'élément allongé. Quelques bacilles longs.

Semée à la fois dans un tube de bouillon glycosé et sur agar glycérimé, seule la première de ces cultures en contient, après vingt-quatre heures, de très abondantes colonies. Elles forment au fond du tube un dépôt épais, de couleur presque grisâtre, ayant à peine troublé le bouillon, à la surface duquel on voit une mousse épaisse de fermentation, exhalent une odeur

de bière. Vues au microscope, elles contiennent des levures presque à l'état pur et quelques rares bacilles. Leur aspect est identique quoique leur membrane d'enveloppe moins épaisse. Le protoplasma se colore complètement et fortement par des solutions de bleu de méthylène. La membrane d'enveloppe n'est pas atteinte; elle ne se laisse colorer que par la solution de Ziehl. Dans son ensemble, l'élément a un peu varié; de sphérique, sa forme est devenue ovoïde, et de temps en temps on voit, comme dans les cultures de muguet sur un milieu solide, un petit élément globulaire retenu par un fin pédicule à la périphérie d'une levure et à l'extrémité de son plus grand axe.

La culture sur agar glycériné, nous venons de le dire, ne présente aucune colonie de levures; par contre le bacille qui lui était associé à l'examen direct, a cultivé très abondamment.

Deux nouveaux ensemencements sont faits sur mêmes milieux et avec les colonies provenant de la culture dans bouillon glycosé. Cette fois il ne se développe rien, même après quatre jours, sur le plan incliné de l'agar. Par contre, le tube de bouillon présente un dépôt aussi abondant que dans la première culture, ayant mêmes caractères. Toutefois, les levures, plus ovoïdes encore, se colorent moins bien. Leur protoplasma est comme raréfié par places, sans présenter pour cela des vacuoles bien délimitées. Cet état s'est accentué davantage, avec les passages successifs que nous avons fait subir à la levure de bière dans ce milieu liquide, et nous sommes arrivés à cette constatation :

après un certain nombre de passages par le bouillon glycosé cette levure se colore peu, très imparfaitement, mais on n'y constate aucune granulation ni aucune vacuole semblables à celles trouvées dans les levures du muguet.

Nous avons alors essayé de cultiver la levure de bière sur d'autres milieux, et, comme il est de connaissance générale que le sérum liquide normal est le milieu le plus favorable à la mycélinisation du champignon du muguet, il était curieux de chercher comment notre levure allait s'y comporter.

Un tube de sérum de lapin a été semé avec cinq gouttes de notre première culture âgée de cinq jours. L'examen microscopique pratiqué tous les jours démontra qu'aucun développement ne s'était produit durant les trois premiers jours. Les premières colonies très peu nombreuses sont apparues le quatrième jour, et constituées uniquement par des éléments arrondis ou ovoïdes au nombre de cinq ou six.

Depuis lors le développement s'est fait de plus en plus intense, si bien que le sixième jour, notre culture était remplie de nombreuses colonies floconneuses, blanchâtres ayant à tomber au fond du tube la même tendance, et à s'en détacher la même facilité, que les colonies macroscopiquement identiques du muguet dans ce milieu.

Au point de vue microscopique, nous les avons trouvées constituées par des amas de levure, d'où partent de longs filaments mycéliens. Les levures ont le même aspect décrit plus haut. Quant au mycélium, il

est constitué par de longs filaments ramifiés et entrecroisés. Leur membrane d'enveloppe est très épaisse; leur protoplasma finement granuleux présente çà et là quelques rares vacuoles. On constate la même segmentation du protoplasma au niveau des ramifications, sans solution de continuité de la membrane d'enveloppe, avec quelquefois une levure accolée à l'extrémité ou à l'origine du filament. Entre le globule et le mycélium typique existent tous les intermédiaires.

La culture dans bouillon glycosé (la 1^{re}) nous a donné les mêmes résultats mais seulement au neuvième jour. La différence consistait simplement dans l'épaisseur plus grande de la membrane d'enveloppe et du filament tout entier, dont le protoplasma était creusé de vacuoles plus nombreuses.

Plusieurs passages sur sérum normal sont faits successivement, sans qu'on trouve de différences macroscopiques dans l'aspect des colonies. Notons cependant une plus grande rapidité dans le développement du mycélium, (après le troisième passage on obtient des filaments au bout de quarante-huit heures), l'épaississement plus considérable de la membrane d'enveloppe et parfois l'agglutinement des éléments.

Après ces passages successifs par le bouillon et le sérum, la levure de bière a acquis la propriété de se développer sur l'agar glycérimé. Quelques gouttes d'une culture dans sérum (3^e), âgée de quatre jours, ont donné sur agar glycérimé après quarante-huit heures des colonies très abondantes, recouvrant presque complètement son plan incliné. Elles forment un voile très

épais mais irrégulier en surface, car par places, on aperçoit de petites masses arrondies, poussant quelques prolongements autour d'elles et dont la couleur grisâtre tranche sur celle moins foncée du reste de la culture. En vieillissant, les colonies se dessèchent peu à peu tout en conservant à peu près leur teinte; elles se boursoufflent, en laissant entre elles et le plan de l'agar un large espace vide, qui vu par transparence ressemble à un décollement épidermique rempli d'une sérosité limpide.

D'autres passages sur agar glyceriné donnent des résultats identiques. L'examen microscopique permet de constater que les colonies sont formées de globules ovoïdes, et d'éléments allongés assez nombreux ayant deux ou trois fois la longueur des précédents. Les premiers se colorent très mal, leur membrane d'enveloppe très mince est cependant bien nette, mais ce n'est que dans les éléments allongés qu'on trouve des vacuoles et des granulations.

Le liquide de condensation a disparu au bout de 48 heures. Il est remplacé par un dépôt grisâtre, formé uniquement d'éléments allongés et de quelques rares et courts filaments mycéliens.

Après ces divers essais, nous avons inoculé à un lapin (toujours en injection intraveineuse) 3 centimètres cubes d'un mélange de culture dans bouillon glycosé et dans sérum. Deux jours après, l'animal paraissait triste; on lui extirpe un rein qui, après avoir été ponctionné à l'aide d'une pipette stérilisée et semé dans bouillon glycosé, est remis en place. Cet organe paraît

sait absolument normal (1). Trois semaines plus tard, le lapin très bien portant est sacrifié. On trouve des reins, de volume à peu près normal, mais possédant trois et quatre tubercules volumineux. Rien dans les autres organes.

On sème les reins dans du bouillon glycosé. Après 48 heures, on a une culture très abondante, ayant presque le même aspect macroscopique que nous avons vu pour les cultures dans sérum normal. Le tiers inférieur du tube est occupé par des colonies blanchâtres, floconneuses, mobiles à la moindre secousse. Le liquide est resté clair et présente à sa partie supérieure de nombreuses bulles de fermentation. Si on vient à l'agiter, d'autres bulles gazeuses se détachent immédiatement des parties inférieures et viennent former à la surface un anneau très élevé. Et pour cela, une secousse peu intense suffit. L'aspect microscopique est le même que celui que nous avons décrit, du moins les levures sont de volume et de formes variables et le mycélium plutôt court. Ce dernier s'allonge avec l'âge de la culture, et peu à peu il présente, ainsi que les levures, les formes de dégénérescence qu'on rencontre toujours, aussi bien pour le muguet, dans les vieilles cultures. Le protoplasma de la levure de bière semble cependant être plus granuleux; et se percer plus rapidement de vacuoles surtout

(1) Les cultures ont à peine poussé et se sont arrêtées immédiatement dans leur développement.

dans les éléments allongés et les filaments. Toutefois la dégénérescence complète y est plus rare et plus tardive que pour le muguet.

Cette constatation des vacuoles dans les éléments arrondis se trouve être en contradiction avec ce que nous disions il y a un instant: après plusieurs passages sur même milieu, les levures se colorent mal sans toutefois présenter de vacuoles. Quelle en est l'explication?

Il est assez difficile d'y répondre. Mais il faut considérer que quelques caractères de la levure de bière ont pu être modifiés par son développement dans le sérum et surtout par le passage dans l'organisme de l'animal.

A l'aide des colonies obtenues en semant la sérosité rénale, nous avons fait une nouvelle série de cultures sur quelques-uns des milieux dont nous nous étions servis pour l'étude de nos levures. Voici ce que nous avons constaté.

Une première remarque: développement et adaptation au milieu plus rapide. Sur *les milieux solides*, la forme globuleuse prédomine, tandis que les éléments allongés se font de plus en plus rares, dans les cultures jeunes du moins.

Sur *gélose ordinaire*, les colonies d'un blanc sale sont peu nombreuses et ont peu de tendance à s'accroître.

Sur *agar glyciné*, même aspect que précédemment.

Sur *carotte cuite* au contraire, nous avons obtenu des résultats tout différents. L'ensemencement ayant été fait par projection de quelques gouttes de bouillon,

nous avons constaté après 48 heures d'étuve, un développement ayant beaucoup d'analogie avec celui de la levure V sur le même milieu. Les colonies, moins nombreuses et moins épaisses peut-être que celles de ce muguet, mais d'un blanc plus éclatant, forment à la surface de la carotte un long ruban feuilleté semblable à une couche de givre.

L'examen microscopique pratiqué quatre jours après montre qu'elle est formée de levures et de rares éléments allongés. Les premiers, mal colorés, sont tantôt granuleux et tantôt ne présentent qu'un point coloré se rapprochant de la périphérie. Les seconds prennent une teinte plus régulière.

Le *bouillon ordinaire* est comme pour le muguet un assez mauvais milieu de culture; néanmoins elle s'y développe plus abondamment, beaucoup plus sous la forme filamenteuse que sous la forme levure. Les filaments très longs, ramifiés et formant des faisceaux très épais, sont moins larges que ceux que l'on observe dans le bouillon glycosé et surtout le liquide de Naegeli.

Dans ce milieu, les colonies de levure de bière sont macroscopiquement semblables aux colonies floconneuses du muguet et de nos levures; elles ont aussi le même aspect microscopique.

La plus grande différence entre le muguet et la levure de bière, nous l'avons constatée dans les cultures dans le *vin* (1). Elle s'y est développée très rapidement, et qua-

(1) Ces cultures ont été faites en même temps que celles de nos levures.

rante-huit heures après l'ensemencement, nous avons trouvé dans le tube contenant du vin coupé de moitié d'eau de nombreuses colonies formées de levures grosses et à contours irréguliers. Le tube exhalait une odeur de bière et une mousse assez épaisse recouvrait le liquide. Mêmes constatations pour le tube contenant du vin pur, mais seulement le quatrième jour.

Le mycélium a été long à se former. Il était généralement très court et souvent constitué par des éléments allongés accolés bout à bout.

Sur lait le développement est rapide et considérable. Nous le rapprocherons pour cela de la levure I. Malheureusement nous n'avons pu poursuivre cette culture et constater l'époque de la coagulation.

EN RÉSUMÉ, nous voyons que cette levure de bière possède, avec le champignon du muguet, les mêmes caractères fondamentaux, des analogies et des différences.

C'est un végétal se reproduisant par bourgeonnement sous la forme levure, et susceptible de donner des filaments dans un milieu liquide quel qu'il soit.

Une fois habitué à un milieu plus ou moins dépourvu de sucre, il s'y développe avec la même facilité, plus rapidement qu certaines variétés de muguet.

Il a, mais plus que ce dernier, le pouvoir de transformer le sucre en alcool.

La première de ses formes, le globule, s'obtient aussi à l'état exclusif sur les milieux solides. Pendant plusieurs jours, nous avons retrouvé cet aspect dans

un liquide, le bouillon glycosé. Son protoplasma est tantôt granuleux, tantôt raréfié et percé de vacuoles, si les éléments sont un peu âgés.

Ses filaments ont un développement, des ramifications tout à fait semblables. Ils ne diffèrent de ceux du muguet que par leur plus grande largeur.

Quant à son pouvoir pathogène, il semble être le même que celui du *saccharomyces albicans*, car la culture obtenue en semant le rein d'un lapin inoculé, a amené la mort d'un autre lapin en cinq jours. On a constaté à l'autopsie des lésions rénales, macroscopiquement identiques aux tubercules miliaires produits par l'infection mycotique.

CHAPITRE IV

ACTION PATHOGÈNE

Comme nous venons de le voir, toutes les formes présentées par le champignon du muguet, à quelque point qu'il existe dans notre organisme, peuvent être ramenées à un seul type, le *saccharomyces albicans*, dont elles possèdent les caractères fondamentaux. Pour des causes qu'il serait prétentieux de vouloir rechercher et définir, elles s'en éloignent cependant par leur morphologie et le développement de leurs colonies, peut-être aussi par leurs moyens de nutrition et leurs modes de reproduction. Pour la levure de bière nous avons fait les mêmes constatations.

Il était donc curieux de rechercher si ces microorganismes différents en quelques points de détail, se comporteraient de la même façon en les inoculant aux animaux. En d'autres termes, quelle est leur action pathogène ?

La technique que nous avons suivie a toujours été la même et disons-le immédiatement, les résultats obtenus nous ont conduit à cette conclusion : le champignon du muguet est pathogène, quelque soit son aspect morpho-

logique, dans les concrétions qu'il présente sur la muqueuse buccale, et son mode de développement. Il se comporte de la même façon que les formes globulo-filamenteuses qui ont servi à l'étude de l'infection mycotique, et détermine dans l'organisme de l'animal les mêmes lésions pathologiques.

Mais telle n'est pas l'action du *saccharomyces albicans* retiré des angines. M. de Stoecklin a démontré tout dernièrement que ce dernier, inoculé à des doses parfois considérables, n'avait pas d'action pathogène. On la fait naître cependant en associant les levures à d'autres microbes ou à leurs toxines, qui inoculés seuls ne détermineraient aucun trouble dans l'organisme.

Nous nous proposons donc de faire dans ce chapitre, après un rapide historique de l'infection mycotique, l'étude des symptômes et des lésions, selon les différentes voies par lesquelles le *saccharomyces albicans* a été introduit dans l'organisme. Pour cela nous nous servirons des données fournies par les auteurs qui se sont occupés de cette question et en même temps des résultats de nos expériences. Puis, après avoir exposé les quelques recherches faites sur l'espèce non pathogène, nous tirerons des conclusions.

Il n'y a pas longtemps encore, on était loin de supposer que le *saccharomyces albicans* put végéter et se développer dans les tissus vivants. Tous ceux qui l'avaient étudié, soit cliniquement, soit artificiellement sur les milieux de culture ne pensaient pas que le champignon du muguet, qui recherchait plus particulièrement les mi-

lieux acides et la présence constante de l'oxygène, pût se développer au contact de l'alcalinité du sang et des tissus, avec très peu d'oxygène et en butte à l'action propre des cellules animales vivantes.

En 1885 seulement, Klemperer démontra que plusieurs centimètres cubes d'une culture pure de muguet, injectés directement dans le courant sanguin (il opérait sur des chiens), amenaient chez cet animal le développement d'une infection générale rapidement mortelle. On retrouvait le parasite à l'état pur dans les organes des animaux injectés.

Quelques années plus tard (1889), MM. Roux et Linossier (de Lyon) reprirent ces expériences, opérant cette fois sur des lapins qui reçoivent dans les veines quelques centimètres cubes d'eau distillée, dans lesquels on a délayé « gros comme une tête d'épingle » de culture pure sur carotte. L'animal succombe, mais après des périodes de temps variables. Les lésions trouvées à l'autopsie consistent en de petits abcès multiples siégeant de préférence et en très grand nombre dans les reins et le myocarde, quelquefois aussi dans la rate, le foie et les poumons. Elles sont constituées par des amas d'oïdium à forme globulofilamenteuse, qu'on retrouve aussi, mais isolés dans le sang. En semant ces différents tissus, on obtient des cultures pures de champignon du muguet.

En 1893 et 1894, M. Grasset se servant d'échantillons différents de muguet, étudie l'action du champignon à plusieurs points de vue, selon qu'il est introduit dans les veines, sous la peau, dans le péritoine, et note des

variétés dans les symptômes et les lésions. Ces diverses inoculations reproduites un peu après par Stoos et par MM. Charrin et Ostrowski donnent des résultats semblables d'une manière générale et ne différant que sur des points de détail. Nous ne les exposons pas ici, puisque nous aurons l'occasion d'y revenir souvent dans le cours de l'étude que nous nous proposons.

Une seule remarque à faire immédiatement, c'est que le même échantillon de muguet n'est pas nécessairement pathogène de quelque manière qu'il ait été inoculé; introduit sous la peau, il déterminera du pus, tandis que lancé dans le courant sanguin, il ne causera aucune lésion et réciproquement.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES. — En général on emploie des cultures sur milieux liquides, de préférence aux milieux solides, et depuis quelque temps on tend à remplacer le bouillon ordinaire par le bouillon glycosé. C'est à Grawitz que revient l'honneur d'avoir démontré qu'on pouvait rendre le muguet plus virulent en le cultivant dans les milieux sucrés. Ostrowski a repris cette idée, et il a fort bien démontré l'influence du glucose sur la marche de l'infection par l'expérience suivante :

Trois lapins α , β et γ reçoivent dans les veines une égale dose de la même culture de muguet. On injecte en outre au lapin α trente grammes de glucose et au lapin β quinze grammes seulement. Le premier meurt en 24 heures, le second en 60 heures et enfin le lapin γ , celui qui a reçu seulement du muguet, ne succombe qu'au sixième jour.

Mais si l'addition de glucose fait avancer l'époque de la mort de l'animal, elle le fait également pour tous les échantillons de muguet. Or, parmi ceux-ci on constate une grande diversité dans la virulence, de sorte que deux muguets recueillis et semés le même jour mettront plus ou moins de temps à produire les mêmes lésions. Le muguet employé par Grasset semble plus virulent que celui d'Ostrowski, quoique ayant une origine semblable. Et de même on en rencontre qui, inoculés à de très hautes doses, ne produisent absolument rien : témoin, ces deux expériences de Grasset où deux lapins, ayant reçu quatre et six centimètres cubes de muguets différents, n'ont présenté aucun phénomène morbide pendant près d'un mois. Sacrifiés au bout de ce temps, les organes étaient absolument sains.

La virulence est subordonnée aussi à la dose employée. « L'action pathogène est en raison directe de la dose pour une même culture, quant aux lésions et à la rapidité. Le nombre des organes atteints augmente avec la quantité injectée, mais c'est surtout la durée de l'évolution de l'infection qui se trouve diminuée ».

Cette loi émise par Grasset, soutenue par Ostrowski, ne nous satisfait pas complètement. Elle serait juste si le champignon du muguet agissait plus traumatiquement que par les produits solubles qu'il secrète. Mais, sans nier que dans certains cas, les lésions viscérales soient en raison directe des doses injectées et de la rapidité de la mort, nous croyons que les choses se passent presque toujours autrement. Si la mort est rapide, les lésions n'ont pas eu le temps de se former

et d'évoluer, comme le parasite celui de se développer ; elle est due en grande partie, sinon complètement à l'action des toxines.

Cette affirmation, tout à fait contraire à l'idée universellement admise, que la mort dans l'infection mycotique s'accompagne nécessairement de lésions anatomo-pathologiques des organes splanchniques et principalement des reins, repose sur un fait que nous avons observé avec M. Roger.

Un lapin de 1,850 grammes reçoit en injection intra-veineuse 1^{cc},6 d'une culture de lev. II, âgée de 5 jours, obtenue en semant le rein d'un autre lapin inoculé avec cette même levure (lapin de 2,050 grammes ayant reçu 2 centimètres cubes de culture âgée de 16 jours, mort 3 jours et demi après [2^e passage par l'animal]). Il meurt 18 heures après, sans présenter de lésions du moins macroscopiques, ni des reins, ni des autres organes. Le sang du cœur n'a pas reproduit le parasite.

Nous étions donc en présence d'un cas où la dose injectée, relativement minime, avait amené la mort très rapidement et sans provoquer de lésions. Nous devons donc en conclure qu'elle était due uniquement à la toxicité de l'échantillon employé. Nous avons observé une terminaison aussi rapide (19 heures) chez un lapin qui avait reçu 2 centimètres cubes d'une culture de levure I âgée de 15 jours. Les seules lésions consistaient en de petites granulations à peine visibles des reins.

Le saccharomyces semble donc agir à la manière des microbes et non par traumatisme. Contre cette dernière

opinion, nous pouvons d'ailleurs opposer les expériences faites avec la levure de bière véritable ; on a pu en effet injecter dans les veines des cultures très abondantes de ce microorganisme, sans provoquer le moindre accident.

Mais la virulence ne dépend pas seulement de l'échantillon du muguet employé ; elle est accrue par les passages successifs par l'organisme de l'animal. Grasset avait déjà observé que les cultures provenant de l'ensemencement du pus produit par injection sous-cutanée de muguet, provoquaient des décollements plus considérables que l'échantillon primitif. Par ce même procédé, mais en injections intraveineuses, M. Roger a observé la mort de l'animal avec des doses très faibles, six, quatre et même deux gouttes. La terminaison était aussi rapide, les lésions organiques avaient le même aspect.

La survie chez les lapins qui ont reçu 1^{cc},5 à 2 centimètres cubes de muguet dans les veines est en général de deux à cinq jours. Nous avons vu que cette période de l'évolution de l'infection peut être très écourtée ; elle est parfois aussi plus considérable et atteint trois semaines à un mois. Elle est sous la dépendance de la dose injectée, de la virulence des cultures et de la résistance particulière de l'organisme.

Durant ce laps de temps, on observe des symptômes, quelques-uns très variables et inconstants, d'autres qu'on retrouve dans toutes les expériences.

Parmi ces derniers, citons la diminution et la perte complète de l'appétit, accompagnées de somnolence et dans les dernières heures de la vie d'anurie presque

complète. Pour Ostrowski, la diarrhée serait constante ; nous ne l'avons rencontrée que dans un certain nombre de cas, quand les lésions de l'intestin étaient nombreuses. Parfois il y a constipation.

Quant à la fièvre, constante d'après Grasset et Ostrowski, elle ferait défaut suivant Stoos pendant toute la durée de la maladie.

Il est enfin des phénomènes, niés par la plupart des expérimentateurs, mais cependant bien réels : nous voulons parler des troubles nerveux.

MM. Roux et Linossier les ont constatés chez un lapin qui avait reçu dans les veines cinq centimètres cubes de bouillon stérilisé, contenant en suspension gros comme une tête d'épingle de culture pure d'oïdium sur carotte. Au bout de 15 jours, l'animal après n'avoir subi qu'une légère diminution de poids, fut pris de paraplégie complète des membres postérieurs avec contractions musculaires. — Un autre lapin inoculé presque dans les mêmes conditions présenta au troisième jour des symptômes de paralysie, voire d'hémiplégie. Il était couché sur le côté gauche, la tête inclinée du même côté, sans pouvoir se tenir autrement.

Ces phénomènes ont été observés, mais à des degrés différents par M. Stoos. « Si on excite les animaux, dit-il, on s'aperçoit qu'ils ne peuvent se mouvoir, quoiqu'il n'y ait pas encore de paralysie. Mais peu à peu ces symptômes s'accroissent ; les membres inférieurs sont pris de préférence. La tête s'affaisse la plupart du temps d'un côté. Parfois, on observe des tremblements, accompagnés de contraction dans les extrémités ».

Ostrowski n'ayant jamais observé rien de semblable, met leur existence en doute, sans chercher une explication à leur production.

Outre que nous considérons les faits précédents comme acquis, nous avons à lui opposer les résultats obtenus par M. Roger.

Les phénomènes nerveux observés par notre maître n'ont pas été constants et se sont montrés avec des degrés différents. Tantôt il s'agissait d'une simple parésie avec ou sans contractures, avec ou sans rétention d'urine ; tantôt c'étaient une paraplégie ou une hémiplégie accompagnées quelquefois de mouvements rotatoires. L'animal se tient immobile, le plus souvent couché sur le flanc, la tête inclinée d'un côté ou de l'autre. A la moindre excitation, parfois spontanément, il exécute des mouvements de rotation autour de l'axe longitudinal, des mouvements de manège, ou décrit des arcs de cercle dont le centre est représenté par le train de derrière. Ces différents troubles doivent être attribués très probablement au développement de granulations mycotiques dans le cerveau et le cervelet.

Peut-être se présente-t-il en même temps des lésions cellulaires au niveau de la moelle. La fréquence de la paraplégie et de la rétention d'urine fait penser à la participation de cette portion de l'axe nerveux. Mais l'examen de la moelle, même dans le cas de paraplégie, ne nous a jamais révélé la présence de granulations. On ne peut donc invoquer que des lésions cellulaires d'ordre toxique, comme on en a observé dans différentes infections.

Le champignon du muguet une fois introduit dans l'organisme, quels organes va-t-il traverser, quelles lésions y déterminera-t-il ?

Les *poumons* sont les premiers rencontrés et, selon Grasset et Ostrowski, on n'y verrait point de lésions véritables, mais seulement « un piqueté hémorragique, dû à une obstruction mécanique des capillaires. La présence du champignon n'y a jamais été constatée, quoique un ensemencement pris à ce niveau ait souvent donné des cultures de muguet ». Les seules lésions consisteraient dans une dilacération du parenchyme pulmonaire où on constaterait la présence de leucocytes venus par diapédèse.

Nous ne sommes pas de cet avis; les ecchymoses pulmonaires sont presque toujours défaut; par contre, nous avons trouvé deux fois des granulations mycotiques au niveau du parenchyme pulmonaire. D'ailleurs, M. Roger les a également décrites, les ayant vues bien des fois, comme on pourra s'en rendre compte tout à l'heure.

La présence de granulations dans les organes respiratoires chez les animaux peut être rapprochée des faits anatomo-pathologiques assez nombreux qui prouvent que le muguet a été trouvé aussi chez l'homme. Citons entre autres l'observation de Birsch Hirschfeld, qui l'a rencontré dans le foyer d'une pneumonie chez une enfant de 4 ans; celle de Rosenstein, dans un poumon de bronchite putride. Enfin, Ross décrit une lésion pulmonaire, simulant un kyste hydatique du foie et Preyham une pleurésie hémorragique, toutes deux causées par le champignon du muguet.

Des poumons, l'injection mycotique revient au cœur qui la lance dans tous les organes. Elle y détermine des lésions, mais non suivant une loi fixe et immuable. Si certains, tels que les reins, sont toujours atteints, il est cependant des cas, nous l'avons vu, où la mort a été trop rapide, pour que des transformations morbides aient eu le temps de s'y produire, et par conséquent de déterminer la mort. Les autres organes sont aussi atteints, mais avec moins de fréquence. Nous allons les passer en revue.

Les *reins* sont en général augmentés de volume. Leur poids, ordinairement de 7 à 8 grammes, atteint 10 et 12 grammes, et dans certains cas, principalement quand les cultures inoculées sont très virulentes, la dose injectée plus ou moins considérable, peut s'élever à 20 et 25 grammes. Leur surface est couverte d'une multitude de petits tubercules miliaires, qui lui donnent une teinte blanchâtre. Ils ne sont pas surélevés au-dessus des parties voisines et n'ont aucun rapport d'adhérence avec les enveloppes du rein. Ils sont distribués aux zones corticale et médullaire de l'organe, peut-être avec une prédominance marquée pour la première.

Pour ce qui est de l'étude microscopique des lésions, nous ne pouvons mieux faire que de reproduire la description qui en a été faite par MM. Roger et Josué.

L'examen portait sur des reins pesant 20 grammes, et provenant d'un lapin mort quatre jours après l'inoculation intraveineuse de six gouttes d'une culture de *saccharomyces albicans* dans du bouillon. Les coupes

ont été colorées par le carmin d'alun et le picrocarmin.

« A un faible grossissement (obj. A, oc. 3, Zeiss) les granulations se présentent sous l'aspect de petites masses, qui par leur coloration rouge se distinguent du

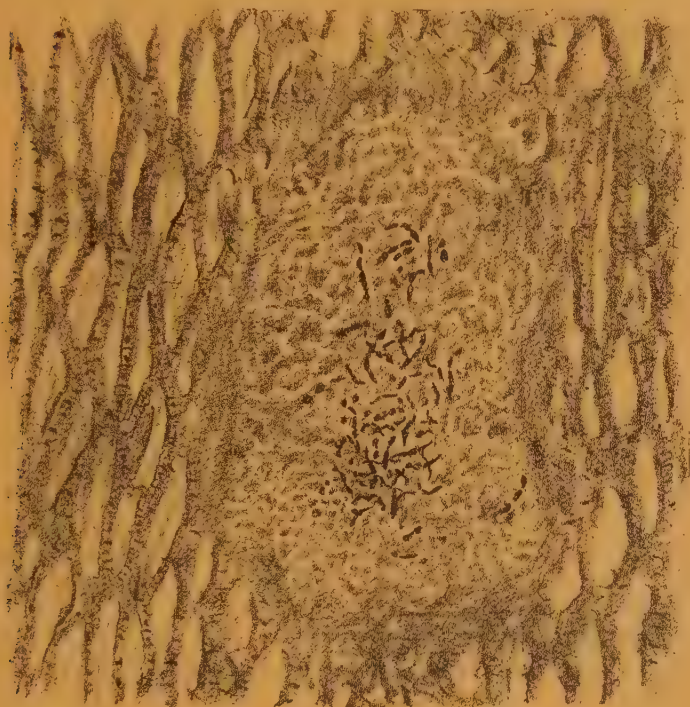


FIG. 7. — Granulation mycotique du rein vue à un grossissement moyen. Nous devons cette coupe à l'obligeance de M. Josué. (Dessin de M. Berthon.)

tissu ambiant; mais leurs limites ne sont pas absolument nettes et tranchées. Des traînées de cellules partent des granulations, et forment des prolongements qui s'insinuent entre les tubes du rein. Les parties périphériques des tubercules, où les cellules sont plus

serrées, offrent souvent un aspect graine. Les parties centrales formées de cellules fortement tassées sont colorées en rouge foncé. Mais, dans un grand nombre de tubercules, on voit des parties qui prennent mal la matière. C'est généralement le centre des néoformations qui se présente sous l'aspect d'une tache homogène, jaunâtre, entourée d'un cercle vivement teinté en rouge violet.

« En employant un grossissement plus fort (obj. C, oc. 3, Zeiss), on constate que les nodules sont constitués par des amas de cellules embryonnaires, les portions jaunâtres correspondant à des éléments dégénérés et fusionnés en une masse homogène.

« Pour déterminer en quel point les lésions ont pris naissance, il faut étudier les petits nodules embryonnaires. Au niveau de la substance corticale, c'est dans les glomérules, plus rarement autour des vaisseaux intertubulaires que les granulations se développent. On peut encore voir dans certains tubercules le bouquet glomérulaire qui est vaguement dessiné et semble guider l'infiltration embryonnaire. Dans la substance médullaire, le tubercule prend toujours naissance entre les tubes.

« Amas de cellules embryonnaires abondantes et serrées, développées autour des vaisseaux, dont la périphérie, mal délimitée, s'infiltré plus ou moins loin, dont le centre dégénère; telle est, en résumé, la structure des tubercules oïdiens.

« Mais là ne se bornent pas les lésions. L'épithélium rénal est profondément atteint. A un fort grossisse-

ment (obj. E, oc. 3, Zeiss), on voit qu'un grand nombre de tubes contournés contiennent dans leur lumière des bouchons formés de substances granuleuses et de débris de cellules desquamées. L'épithélium de ces tubes est très altéré. Les éléments n'ont plus de contours nets; par places, ils sont creusés de vacuoles. Si les noyaux de certaines cellules se colorent bien, d'autres ne prennent plus la couleur ou la prennent mal. A un degré plus avancé, les éléments épithéliaux ne sont plus représentés que par une masse granuleuse au milieu de laquelle on devine la présence du noyau. Dans les tubes collecteurs, l'épithélium cubique est également altéré; les contours cellulaires sont moins nets que normalement, le noyau est mal coloré; la lumière des conduits est remplie par une masse colorée en jaune. Entre les tubes, on constate des traînées de cellules lymphatiques s'étendant très loin des granulations.

« Au niveau de la substance corticale, on trouve des hémorragies intratubulaires avec desquamation de l'épithélium, dont les noyaux se colorent mal. Les capillaires sont gorgés de sang. Les lésions sont très étendues et le tissu n'est normal qu'en des régions fort restreintes.

« Sur des coupes colorées par la méthode de Gram, puis par le picrocarmin, on se rend facilement compte de la distribution du parasite dans les lésions. Dans les tubercules, on trouve des amas d'oïdium. Le végétal se présente sous la forme de levures, dont quelques-unes se transforment en filaments. Mais, fait intéres-

sant, les parasites n'occupent que des portions restreintes de certains tubercules.

« Des amas de muguet se voient aussi dans les vaisseaux droits et dans les glomérules envahis par les cellules embryonnaires. En aucun point nous n'avons pu constater, contrairement à certains auteurs, la pénétration du champignon dans les cellules des tubuli. Cela tient sans doute à la virulence de notre culture, à la rapidité de l'évolution morbide, à la petite quantité injectée ».

L'organe qui est peut-être le plus fréquemment atteint après les reins est le *cœur*. Mais ici, si les lésions ont toujours la forme de granulations, elles sont souvent disposées d'une façon confluyente en un même point, ce qui donne l'aspect d'une tache blanchâtre, de dimensions variables. Elles siègent généralement au niveau de la cloison interventriculaire vers la pointe. Toutefois, on rencontre souvent des granulations dans la masse musculaire du myocarde, et même sur les piliers ventriculaires. Elles sont localisées en un ou plusieurs points de l'organe, et nous ne connaissons pas de cas où elles étaient distribuées d'une façon confluyente sur la masse totale du cœur.

Et de même l'*intestin* est rarement lésé dans son entier. Cependant, l'une de nos levures, la levure IV, a suscité à plusieurs reprises des lésions innombrables de toute cette portion du tube digestif. Elles étaient constituées par des tubercules miliaires très petits, rapprochés les uns des autres, siégeant uniformément dans toutes les tuniques, mais avec une prédominance

marquée pour l'iléon, l'appendice et le cæcum. Elles étaient accompagnées de ballonnement et de diarrhée fétide.

En général, les granulations sont plus discrètes, et elles revêtent l'aspect maculé décrit pour les lésions du cœur.

On les trouve aussi sur la muqueuse intestinale, surtout au niveau des plaques de Peyer : faits qu'il faut rapprocher de ceux observés chez l'homme depuis bien longtemps à propos du muguet intestinal.

Le *cerveau* a été regardé par beaucoup d'auteurs comme étant à l'abri de l'infection mycotique. C'est une erreur, car assez fréquemment on trouve des granulations au niveau de l'écorce cérébrale ou cérébelleuse, mais jamais sur les méninges. Nous avons vu à propos des phénomènes nerveux les constatations faites à ce sujet.

On peut d'ailleurs rapprocher l'existence de ces lésions de faits analogues observés chez l'homme, où le champignon du muguet habitait l'écorce cérébrale, seul ou associé à d'autres microbes. Il y constituait des nodules ou des abcès. C'est ce qui résulte d'une observation, due à M. Monnier, professeur à l'École de Nantes : nous allons la rapporter brièvement :

Un homme de 37 ans, tuberculeux et syphilitique, est pris, à la période de ramollissement pulmonaire, d'une hémiplégie droite. Cette paralysie est survenue à la suite de phénomènes convulsifs, rappelant le syndrome de l'épilepsie jacksonnienne, et s'accompagnant de troubles de la mémoire. Le diagnostic reste hésitant

entre manifestations cérébrales d'origine et de nature syphilitiques et méningite tuberculeuse en plaques de l'adulte. Le malade, dont l'état n'a subi aucune amélioration de la médication spécifique, meurt six semaines après le début de sa paralysie.

A l'autopsie on trouve un abcès du cerveau situé en plein lobe occipital gauche, entre le lobule pariétal supérieur et les circonvolutions rolandiques en avant, les lobules du pli courbe et le lobule quadrilatère sur les côtés. Il s'est développé au milieu de la substance blanche, et contient du pus comparable par la couleur et la fétidité, à celui que produit le pneumocoque de Talamon Fraënkcl.

Examiné au microscope, ce pus contient outre des streptocoques et des staphylocoques « des filaments longs et tenus enchevêtrés comme les filaments du *leptothrix buccalis* » et aucun bacille de Koch.

Des cultures sont faites et reproduisent l'aspect typique des colonies du muguet. Une souris en reçoit sous la peau du dos un demi-centimètre cube, meurt au bout de cinq jours et le sang du cœur semé donne des colonies pures de *saccharomyces*.

Cette observation, nous avons tenu à la reproduire, car elle contenait la preuve de l'existence du champignon du muguet; mais d'autres avaient été publiées auparavant. Nous voulons parler de celles de Zenker et de Ribbert (1879) qui ont trait à des foyers multiples de la pulpe cérébrale dus au même micro-organisme.

Les séreuses n'échappent pas non plus à l'action

du *saccharomyces albicans*. Nous aurons l'occasion d'en parler tout à l'heure.

Sa présence est constatée dans les liquides de sécrétion et d'excrétion qui tendent à son élimination : dans l'urine où il existe toujours, dans les matières fécales et dans la bile.

Le sang renferme-t-il le parasite ? Sur cette question les avis sont bien partagés. Selon Grasset il n'y vivrait pas. Ostrowski, Roux et Linossier, etc., au contraire, l'ayant constamment retrouvé dans ce liquide, en concluent qu'il y existe toujours. Sur les conseils de notre maître, M. Roger, dont les nombreux ensemencements de sang étaient toujours restés stériles, nous avons entrepris quelques recherches à ce sujet.

A l'aide d'une pipette stérilisée, nous prélevions dans le cœur quelques gouttes de sang, parfois un demi-centimètre cube que nous semions sur agar et dans du bouillon glycosé. Le sang était recueilli sur l'animal mort depuis moins de dix heures ou sacrifié à l'instant même par hémorragie ou à l'aide du chloroforme. Dans un cas seulement, nous avons obtenu des colonies du parasite ; les autres tubes, laissés longtemps à l'étuve, sont restés stériles. Le sang qui a cultivé provenait d'un lapin de 2,600 grammes, ayant reçu 2 centimètres cubes de levure VII (1^{re} inoculation) et sacrifié moins de quarante-huit heures après. Il présentait des lésions des reins et de l'appendice.

Il faut donc en conclure que dans certains cas et pour des causes qui nous sont inconnues, on retrouve le champignon du muguet dans le sang. Et nous nous

croions d'autant plus autorisé à le dire, que notre expérimentation a porté sur un assez grand nombre d'échantillons de muguet. La plupart des observateurs ne s'étaient servis que d'un seul.

Mais les modifications les plus importantes et intéressantes sont celles que nous avons observées pour le sérum des animaux inoculés. Dans plus de 8/10 des cas, le sérum sanguin a perdu sa coloration normale rose et claire ; il est devenu blanchâtre, lactescent ; ce même aspect a été observé plusieurs fois par M. Roger dans un certain nombre d'infections et d'intoxications expérimentales.

Il a été observé aussi chez l'homme, et surtout chez les albuminuriques depuis bien longtemps (Rayer), mais les anciens observateurs l'avaient laissé tomber dans l'oubli. Dans ces derniers temps, MM. Widal et Sicard, Achard et Bensaude l'ont constaté chez des brightiques ou au cours d'infections aiguës, où cet aspect particulier du sérum coïncidait avec la présence de l'albumine dans les urines. Au microscope, on trouve de petits corpuscules en grande quantité, animés d'un perpétuel mouvement et ne se laissant colorer par aucun réactif.

Dans nos observations, le sang était recueilli aseptiquement dans des ballons, où nous le laissions coaguler en plan incliné. Dans plusieurs cas cette coagulation a été très longue, et deux fois entre autres, elle n'était pas assez complète au bout de vingt-quatre heures, pour que le caillot restât adhérent aux parois du vase.

Le sérum dès son apparition était blanchâtre, opa-

lescent, caractère qu'il a gardé rarement, pour devenir bientôt franchement lactescent. De plus, il se prenait rapidement en un caillot, emprisonnant tout le liquide dans ses mailles. Mais on pouvait l'en retirer par une série de ponctions avec une pipette stérilisée.

Mis dans des tubes à essai selon les besoins de nos expériences, il se reprenait de nouveau en une masse, qui après de nombreuses et fortes secousses, finissait par se fondre. Un petit caillot fibrineux restait en suspension dans le liquide, et en était facilement retiré.

Cet état a toujours coïncidé avec la plus grande confluence des lésions rénales.

Dans la plupart des cas, l'urine des lapins ayant fourni le sérum ne contenait pas trace d'albumine, même traitée par le réactif de Tanret.

Pas plus qu'à la présence de l'albumine, cet aspect du sérum ne peut être imputé à l'état de digestion de l'animal. On a signalé, en effet, chez l'homme et chez certains mammifères, dans les heures qui suivent les repas, l'opalescence du sérum causée par l'absorption des graisses par les chylifères. Nos lapins ont toujours été saignés à la même heure de la journée, et nous n'avons jamais observé cette coloration pour le sérum normal.

Telles sont les modifications organiques produites par les injections intraveineuses de cultures de muguet. Elles sont très variables, mais atteignent certains organes plus souvent les uns que les autres.

Après avoir donné un court résumé des inoculations que nous avons faites, nous dresserons un tableau de

la fréquence de la localisation des lésions, telle qu'elle résulte de nos observations et de celles plus nombreuses, qui nous ont été fournies par M. Roger.

EXPÉRIENCE I. — Lapin de 1,690 grammes reçoit 3^{es} de culture de lev. I (48 heures). Meurt 36 heures après, présentant seulement des lésions rénales.

Exp. II. — Lapin de 2,000 grammes reçoit 4^{es} de culture de lev. II âgée de 36 heures. On le tue 48 heures plus tard.

Autopsie. — On trouve des lésions rénales typiques et des granulations sur les faces inférieure et supérieure du foie et à la pointe du cœur.

Exp. III. — Lapin de 1,740 grammes reçoit 2^{es} de culture de lev. III âgée de 3 jours. On le tue par hémorragie au bout de 48 heures. Sang très long à se coaguler.

Aut. — Reins énormes et typiques. Granulations sur le diaphragme; quelques-unes sur le cerveau.

Exp. IV. — Lapin de 2,505 grammes reçoit 2^{es} de lev. VIII. Tué par hémorragie après 48 heures.

Aut. — Lésions typiques des reins, du cœur, du foie et de la rate.

Exp. V. — Lapin de 1,775 grammes reçoit 2^{es} de culture de lev. I (2^e passage) âgée de 15 jours. Mort naturelle 19 heures après.

Aut. — Petites granulations à peine visibles dans les reins.

Exp. VI. — Lapin de 2,890 grammes reçoit 1^{re} de culture de lev. I (3^e passage) âgée de 5 jours. Meurt naturellement 36 heures après.

Aut. — Reins énormes avec granulations à peine visibles.

Exp. VII. — Lapin de 1,780 grammes reçoit 1^{re} de lev. I (4^e passage), culture de 48 heures. On le tue par hémorragie au bout de 3 jours (il était sur le point de succomber).

Aut. — Granulations typiques dans les reins, le diaphragme et l'appendice.

Exp. VIII. — Lapin de 2,050 grammes reçoit 2^{re} de lev. II (2^e passage), culture de 16 jours. Meurt au bout de 3 jours 1/2.

Aut. — Lésions typiques des reins et du cœur.

Exp. IX. — Lapin de 1,780 grammes reçoit 2^{re} de lev. IV âgée de 5 jours. Meurt 3 jours 1/2 après.

Aut. — Reins énormes typiques. Granulations au cœur. Foie complètement couvert d'innombrables tubercules, quelques-uns à la rate. Tout l'intestin en est criblé. Diarrhée fétide.

Exp. X. — Lapin 1,850 grammes reçoit 1^{re} de lev. II (3^e passage), culture de 5 jours. Meurt 18 heures après.

Aut. — Pas de lésions du moins macroscopiques.

Exp. XI. — Lapin 1,930 grammes reçoit 1^{re} de culture âgée de 4 jours, lev. IV (2^e passage). On le tue 48 heures après, alors qu'il est sur le point de succomber. Son poids est de 1,635 grammes.

Aut. — Tubercules abondants sur les reins, l'appendice, l'intestin, le cœur et le foie, le diaphragme. Diarrhée fétide.

Exp. XII. — Lapin 1,940 grammes reçoit 2^{re} de culture de 3 jours, lev. VI. On le tue 48 heures après.

Aut. — Granulations dans les reins, l'appendice, le cœur.

Exp. XIII. — Lapin 1,600 grammes reçoit 2^{re} de culture de 12 jours de lev. II (4^e passage). On le tue 48 heures après.

Aut. — Lésions rénales typiques.

Exp. XIV. — Lapin 1,920 grammes reçoit 2^{cc} de culture de 5 jours, lev. V. On le tue 48 heures après.

Aut. — Très peu de lésions rénales.

Exp. XV. — Lapin de 1,740 grammes reçoit 2^{cc} 1/2 de lev. VII (cult. de 3 jours). Meurt 3 jours après.

Aut. — Granulations énormes et peu nombreuses dans les reins.

Exp. XVI. — Lapin 1,900 grammes reçoit 2^{cc} de lev. de bière (cult. de 2 jours). 2 jours après on sème son rein, qui donne des colonies peu abondantes. On le tue 21 jours plus tard avec de la strychnine.

Aut. — Dans les reins on trouve des granulations volumineuses. Leur ensemencement donne des cultures très abondantes.

Exp. XVII. — Lapin de 2,445 grammes reçoit 3^{cc} 6 de culture de 5 jours de lev. de bière (2^e passage). On le tue 3 jours 1/2 après, l'animal étant sur le point de succomber.

Aut. — Tubercules miliaires caractéristiques de l'infection mycotique dans les reins. Foyer tuberculeux du poumon.

On voit d'après ces expériences que la localisation des lésions est très variable dans l'infection mycotique. Un point à retenir cependant, c'est que l'une de nos levures, la levure IV, semble s'attaquer toujours aux mêmes organes et provoquer les mêmes symptômes. Chez deux lapins qui avaient reçu un et deux centimètres cubes de cette levure, nous avons observé une diarrhée fétide, avec, à l'autopsie, des lésions confluentes de tout l'intestin et l'appendice, des reins, du cœur, du foie.

Pour ce qui est de la fréquence des localisations,

nous voyons que les reins viennent en premier lieu, étant toujours atteints pour ainsi dire, ensuite le cerveau, le foie, le cœur, etc. Nous avons dressé un petit tableau à ce sujet des résultats que nous avons obtenus et comparativement de ceux qui nous ont été fournis par M. Roger.

	Sur 15 exp. (personn.)	32 exp. (M. Roger)	Total	Pourcentage
Reins.	14	31	45	95,74
Cerveau.	1	13	14	29,78
Foie.	3	9	12	25,74
Cœur.	6	3	9	19,15
Appendice.	4	3	7	14,88
Intestin.	2	0	2	4,25
Poumons.	2	3	5	10,64
Diaphragme.	2	0	2	4,25
Rate.	2	2	4	8,51
Péritoine.	1	0	1	2,13
Vésicule biliaire.	0	6	6	12,76

De plus 12ensemencements de sang (M. Roger) sont restés stériles.

La bile a donné cinq fois des colonies de muguet.

Nous avons vu dans le chapitre précédent l'action du sérum provenant des lapins inoculés sur le développement de nos levures et principalement de celle qui avait servi à l'obtenir. D'une manière générale, il s'y fait d'une façon très incomplète, et au bout de quelques jours les éléments de la culture ont perdu la plupart de leurs propriétés vitales. Leur pouvoir végétatif s'affaiblit à un tel point que si on réensemence avec une de ces colonies un milieu quelconque, il pourra

rester stérile. Nous avons observé ce fait pour la levure IV développée dans son sérum. Semée dans un tube de sérum normal (la première culture étant âgée de quatre jours) elle ne s'est pas développée.

C'est un caractère signalé pour la première fois par M. Roger, comme étant propre au sérum des lapins immunisés contre le muguet. Nous avons eu d'ailleurs l'occasion d'en parler.

Nous n'avons pu faire d'autres expériences à ce sujet, mais il est au moins permis de supposer que ce fait se serait reproduit pour la plupart de nos levures, et très certainement pour celles développées dans le sérum qu'elles avaient produit, mais à des époques variables.

Les cultures du muguet introduites directement dans le courant sanguin ne l'ont pas été seulement par la veine marginale de l'oreille. Dans de nombreuses séries d'expériences, M. Roger a fait des inoculations par d'autres vaisseaux : l'aorte (bout central de la carotide), la carotide, l'artère fémorale, l'artère rénale, la veine porte.

Introduit par ces différentes voies, le champignon du muguet se comporte différemment. Les symptômes et les lésions présentées par l'animal varient suivant l'organe où a été faite l'inoculation. D'une manière générale l'évolution de l'infection est très écourtée et la mort plus rapide lorsqu'on s'est servi du système artériel : elle est au contraire lente à se produire quand l'inoculation est portée dans l'artère rénale ; enfin la survie est totale si elle a été faite dans la veine porte.

L'inoculation d'une même quantité, dans l'aorte ou la carotide, détermine la mort deux fois plus rapidement que lorsqu'elle a été faite dans la fémorale. La survie est de rigueur lorsque la voie d'injection est la veine porte; on la constate quelquefois aussi, mais il faut pour cela que les quantités virulentes soient peu considérables, lorsqu'on se sert de l'artère rénale.

L'infection une fois produite s'accompagne des mêmes symptômes décrits à propos des injections intraveineuses. Toutefois, si elle a eu son origine dans l'artère carotide, les phénomènes nerveux sont souvent plus marqués. On en trouve l'explication à l'autopsie : les centres nerveux sont atteints de ramollissement.

Les autres lésions sont les mêmes. Mais il se passe des phénomènes très intéressants du côté du rein, quand l'injection est poussée dans l'artère rénale. Le rein est atteint d'une dégénérescence caséuse, massive, qui entraîne son atrophie; le rein du côté opposé contient un nombre plus ou moins considérable de granulations, suivant la dose introduite.

Nous ne croyons pouvoir mieux faire que de donner ici un résumé des expériences réalisées par M. Roger.

Expériences faites sur des lapins.

Série I.	Poids.	Lien de l'inocul.	Quantité injectée.	Survie.
	2 ^{kg} ,020	Carotide	1 ^{cc} ,5	52 heures.
	2 290	Aorte	—	3 jours.
	1 875	Veines	—	4 —

Série II.

1 ^{kg} , 600	Aorte	1 ^{cc} , 0	48 heures.
1 600	Carotide	—	60 —
1 360	A. fémorale	—	5 jours.
1 340	Veines	—	—

Série III.

2 ^{kg} , 140	Carotide	0 ^{cc} , 25	3 jours.
2 120	Veines	—	∞

Série IV.

2 ^{kg} , 220	Aorte	1 ^{cc} , 0	32 heures.
1 950	Veines	—	3 jours.
2 460	V. porte	—	∞
1 970	A. rénale	—	∞

Série V.

2 ^{kg} , 220	Aorte	0 ^{cc} , 4	57 heures.
2 160	Veines	0 5	5 jours.
1 930	A. rénale	—	∞

Série VI.

2 ^{kg} , 075	V. porte	0 ^{cc} , 75	∞
2 200	Veines	—	19 jours.

Série VII.

2 ^{kg} , 130	Carotide	0 ^{cc} , 15	4 jours.
2 240	Aorte	—	7 —
2 010	—	0 30	3 —
2 120	Veines	—	4 —
1 920	—	—	4 —
1 960	V. porte	—	∞
1 820	A. rénale	0 75	13 jours.
1 780	—	2 0	4 —
910	Veines	0 50	3 —

Inoculations sous-cutanées.

M. Grasset ayant rencontré le champignon du muguet dans le pus d'un abcès gingival, eut l'idée de rechercher s'il possédait une action pyogène; si, au contraire, la suppuration observée dans le cas clinique n'était pas due aux streptocoques et aux staphylocoques auxquels il avait été trouvé associé. Dans ce but, il fit plusieurs séries d'inoculations sous-cutanées chez des lapins : toutes lui donnèrent des résultats positifs.

Les cultures inoculées dataient de trois à quinze jours. Les lésions observées ont été d'autant plus intenses que la quantité de l'injection était plus grande et les colonies plus jeunes. Elles ont consisté en décollements contenant un pus spécial et reproduisant le champignon à l'état pur; mais les plus considérables ont été provoqués par une culture résultant d'un ensemencement de pus. Ce qui prouve, comme pour les inoculations intraveineuses, « que le passage par l'animal active encore l'énergie du parasite ».

Dans une nouvelle série d'expériences, Grasset s'est servi pour ses inoculations, de cultures provenant de divers échantillons de muguet buccal : d'où grande variété dans les résultats.

Dans certains cas, malgré une dose bien considérable, il ne produit aucune infection. Mais la plupart du temps, avec des doses souvent minimales, il se forme une collection locale fluctuante, n'ayant aucune ten-

dance à s'ouvrir spontanément. Ce pus contient le champignon du muguet à l'état pur.

Peu à peu ces collections disparaissent, soit par induration soit par résorption. Souvent l'animal succombe. Grasset a parfois constaté la présence de nombreuses granulations dans les organes, mais le plus souvent, il ne trouve rien rappelant l'infection mycotique. Les organes sont le siège d'une congestion intense, tandis que la collection purulente persiste jusqu'à la mort, c'est-à-dire durant huit à dix jours.

Ostrowski a repris ces expériences. Imbu de cette idée que les différents échantillons de muguet sont identiques et ont les mêmes propriétés, il conteste les observations de Grasset, n'ayant d'ailleurs obtenu aucun résultat semblable dans ses inoculations sous-cutanées, même à des doses de 8 et 10 centimètres cubes de culture virulente. Comment expliquer, dit-il, le passage de l'organisme infectieux dans le sang de l'animal? D'autre part, il ne pouvait admettre que l'inoculation sous-cutanée pût provoquer la mort par l'action de ses toxines, puisque selon lui le *saccharomyces* agit mécaniquement. Ses produits solubles ont un effet tout à fait secondaire.

Nous ne parlerons pas des quelques inoculations sans importance faites avec des échantillons de muguet à localisations cliniques anormales. Les résultats très variables n'ont pas été suivis.

Disons toutefois que Stoos (non cité par Ostrowski) a étudié aussi cette question; il a observé des abcès locaux et la mort de l'animal sans lésions. Souvent

aussi à la suite d'une inoculation sous-cutanée « l'animal présentait pendant les premiers jours tous les signes d'une maladie générale » qui disparaissait vite.

Nous devons à l'obligeance de M. Roger un certain nombre d'observations : nous allons relater les plus intéressantes, après quoi nous tirerons quelques conclusions.

Obs. I. — Un lapin de 1,200 grammes reçoit 5^{cc} sous la peau. Il meurt 33 jours après ne pesant plus que 740 grammes.

Autopsie. — Rien. Même au point d'inoculation.

Obs. II. — Un lapin reçoit 2^{cc} sous la peau. Meurt le lendemain sans présenter aucune lésion.

Obs. III. — Un lapin de 2,150 grammes reçoit sous la peau 5^{cc}. 14 jours après il a de la difficulté à marcher, mais guérit rapidement. 50 jours après la 1^{re} inoculation, il reçoit de nouveau 1^{cc}5 sous la peau. 9 jours plus tard, il paraît très malade et présente une parésie du train de derrière. L'amaigrissement est considérable. Poids 1,520 grammes. Il succombe le 10^e jour. Rien à l'autopsie.

Obs. IV. — Un lapin reçoit 5^{cc} sous la peau. 15 jours après il paraît malade, présente des mouvements de rotation autour de l'axe longitudinal, puis paralysie. On le tue.

Autopsie. — Petit abcès au point d'inoculation. Rien dans les organes. On sème le rein, le foie, le sang. Les cultures restent stériles.

Obs. V. — Un lapin reçoit 2^{cc} sous la peau de chaque cuisse (en tout 4^{cc}). 7 jours après, il présente une paraplégie incomplète des membres postérieurs avec mouvements de manège peu marqués. On le tue.

Autopsie. — Rien dans les organes. On sème le foie, les reins, la bile. Les cultures restent stériles.

Il résulte de ces expériences que le champignon du muguet introduit sous la peau d'un animal à des doses variables est susceptible de provoquer la mort, à plus ou moins longue échéance, selon la quantité injectée, la virulence de l'échantillon et la résistance particulière de l'organisme. Il détermine ou une maladie locale, dont nous avons donné les caractères, ou une intoxication générale dont les symptômes sont souvent identiques à ceux que déterminent les inoculations intraveineuses.

Un phénomène constant, c'est l'amaigrissement considérable, en rapport surtout avec la lenteur de l'évolution morbide. D'autre part, on constate fréquemment des phénomènes nerveux, consistant en parésies et paralysies des membres inférieurs et en mouvements de rotation ou de manège dont le centre est représenté par l'arrière-train de l'animal.

Plusieurs fois, les organes lésés habituellement dans les inoculations intraveineuses, ont été semés : ils n'ont jamais reproduit le champignon du muguet. Il en a été de même pour le sang et la bile.

A l'autopsie, on n'a trouvé aucune lésion rappelant celles de l'infection mycotique. On peut donc en conclure que les symptômes produits par l'introduction du champignon du muguet sous la peau et la mort qui en est souvent le résultat, sont dus exclusivement à l'action toxique de ce microorganisme.

Inoculations intrapéritonéales.

Les inoculations intrapéritonéales ont donné lieu aux mêmes controverses que les précédentes. Grasset qui s'en est occupé le premier, avait bien vu leur complète innocuité dans le plus grand nombre des cas, même lorsque les doses s'élevaient à 8 et 10 centimètres cubes. Il observa pourtant une seule fois un résultat tout à fait contraire : 10 centimètres cubes amenèrent en quatre jours la mort d'un cobaye, dont les reins et le centre phrénique présentèrent un grand nombre de granulations mycotiques.

Ostrowski renouvela ces expériences. Les injections intrapéritonéales, dit-il, « ne provoquent ni collection purulente, ni généralisation du muguet. Tout ce qu'on observe, c'est un peu de péritonite locale adhésive qui n'incommode en rien l'animal en observation ». Et il trouve là une nouvelle preuve pour affirmer que les inoculations sous-cutanées ne doivent pas être plus efficaces, la voie intrapéritonéale étant beaucoup plus sensible.

Nous verrons en effet que le muguet introduit par cette voie n'a bien souvent aucune action pathogène. Mais ce n'est pas une raison pour contester le fait de Grasset.

Dans cette diversité des résultats, il faut voir les conditions différentes dans lesquelles se sont placés les expérimentateurs, et aussi, sans craindre de nous répéter, la virulence variable d'un échantillon à un autre.

Nous croyons d'ailleurs avoir trouvé une explication à ce fait, en apparence contradictoire.

Dans une série d'expériences, notre maître, M. Roger, a démontré que des cobayes à qui il avait enlevé, aussi complètement que possible, le grand épiploon et injecté, deux mois plus tard, dans la cavité péritonéale, quelques gouttes d'une culture de staphylocoque doré, avaient succombé au bout d'un temps qui a varié de vingt-quatre heures à trois jours. Des témoins inoculés en même temps et avec des doses égales ont toujours survécu, quoique ayant subi auparavant une laparotomie ayant lésé l'organe enlevé aux premiers. Le grand épiploon est donc capable de s'opposer à l'envahissement de l'organisme par les microbes, de lutter contre l'infection et de la circonscrire.

Il est donc permis de supposer que dans certaines inoculations intrapéritonéales de muguet, cet organe a joué un rôle identique, protégeant l'organisme contre les *saccharomyces albicans*, champignon pyogène, comme il le fait contre le staphylocoque doré, agent par excellence de la suppuration. Et on comprend que le tissu cellulaire sous-cutané, ne possédant aucun organe protecteur, se laissera plus facilement envahir par les agents infectieux, quels qu'ils soient, par le champignon du muguet entre autres.

Nous devons encore à l'obligeance de notre maître d'ajouter quelques données de symptomatologie et d'anatomie pathologique. Elles résultent d'un certain nombre d'inoculations dont voici les principales :

Obs. I. — Un lapin a reçu dans l'espace de quatre mois 19^{es} de culture dans le péritoine. Survit.

Obs. II. — Un lapin reçoit 23^{es} dans l'espace de 4 semaines. Puis au bout de ce temps V gouttes dans les veines. Meurt 4 jours après.

Autopsie. — Lésions rénales. Nombreux abcès circonscrits dans le péritoine pariétal. Granulations pulmonaires.

Obs. III. — Inoculation de 5^{es}. L'animal meurt 13 jours après, sans présenter de lésions. On sème le rein : culture reste stérile.

Obs. IV. — Inoculation de 7^{es} dans le péritoine d'un lapin en deux fois et dans l'espace de 10 jours. 14 jours après la dernière inoculation on constate qu'il a de la difficulté à marcher et 11 jours plus tard il présente une véritable parésie du train de derrière. Meurt le lendemain.

Autopsie. — On ne trouve rien, sauf deux petits nodules fibreux dans les reins(?).

Obs. V. — Inoculation de 4^{es} dans le péritoine d'un lapin, qui meurt 7 jours après sans présenter de lésions.

Le fait le plus saillant qui découle de ces observations, c'est que des doses très considérables peuvent rester sans action : tandis que le péritoine sera parfois sensible à une quantité bien moindre de culture de *saccharomyces*. Dans ce dernier cas, on constate des phénomènes nerveux identiques à ceux que nous avons déjà décrits ; ils doivent être imputés à l'action des toxines sur les centres nerveux. Cette action peut se manifester au point d'amener, rapidement même, la

mort de l'animal. Si elle ne va pas jusque-là, elle met l'organisme dans un état d'infériorité tel, qu'une très petite dose de culture virulente introduite alors dans les veines, déterminera plus rapidement l'évolution des lésions de l'infection mycotique (Obs. 2).

A l'autopsie, on ne trouvera aucune cause de la mort. Mais comme les injections sous-cutanées, les inoculations intrapéritonéales sont susceptibles de déterminer des lésions locales ; et dans ce dernier cas, elles pourront être aussi nombreuses que les injections auront été plus souvent répétées. Elles seront constituées par une collection purulente, siégeant au niveau du péritoine pariétal et enkystée dans des productions pseudo-membraneuses, suscitées par un peu de péritonite locale.

Inoculations intra-pleurales.

Elles ont été réalisées uniquement par M. Teissier. « Plusieurs cobayes furent inoculés avec des cultures de champignons obtenues sur gélose acide ou alcaline, et âgées d'environ quatre jours ; 2 centimètres cubes de la culture diluée dans du bouillon étaient introduits dans la plèvre droite. Tous les cobayes succombaient dans un délai de quatre à six jours, après avoir rapidement donné des signes de malaise, se blottissant dans un coin de la cage, les poils hérissés, mais sans avoir présenté de diarrhée marquée. Les lésions furent identiques ; la plèvre, le péricarde, le péritoine présen-

tèrent les marques d'une notable inflammation. Le champignon du muguet fut retrouvé dans les séreuses, dans le sang du cœur, dans la rate et à deux reprises, dans le foie ».

Que conclure de toutes ces données expérimentales, sinon que le champignon du muguet, à quelque endroit de l'organisme qu'on l'introduise, peut produire une infection générale. Cependant ces faits sont très rares en dehors des inoculations intraveineuses. Dans tous les autres cas, il agit surtout localement. Mais si le microorganisme ne passe pas dans la circulation générale, les toxines qu'il sécrète agissant sur les centres nerveux et l'organisme tout entier, déterminent la mort sans lésions pathologiques.

On doit donc considérer désormais au *saccharomyces albicans* des propriétés physiologiques absolument identiques à celles des microbes pathogènes, des maladies infectieuses.

Espèces non pathogènes.

Si le champignon du muguet a été considéré jusqu'à ces derniers temps comme étant capable de provoquer des lésions locales ou générales, le plus souvent toutes les deux à la fois, on a rencontré cependant des échantillons ne possédant aucune espèce d'action pathogène. C'est à M. de Stoecklin que nous devons le premier travail sur ce sujet.

A la suite d'expériences exécutées dans le labora-

toire du Pr Tavel, de Berne, cet auteur a démontré que le *Saccharomyces albicans* qu'on trouve si fréquemment associé aux microbes des angines n'a aucune influence sur l'organisme de l'animal, de quelque façon qu'il y ait été introduit.

Des lapins, pesant de 1,700 à 2,900 grammes, ont reçu dans les veines 5 centimètres cubes de culture âgée de 3 à 5 jours. Observés pendant plus de deux mois, ils n'ont jamais présenté la moindre réaction ni locale ni générale. L'autopsie n'a fait découvrir aucune lésion. Ces faits se sont passés exactement pour dix échantillons différents de *saccharomyces* retirés d'angines.

Les injections sous-cutanées n'ont pas mieux réussi. A la dose de 1 à 2 dixièmes de centimètre cube, ces *saccharomyces* n'ont pas produit de suppuration sous la peau des cobayes. Chez un seul des animaux, injecté maladroitement, on a obtenu une très légère dureté.

Ces résultats doivent être mis en parallèle avec ceux obtenus au mois de novembre dernier par M. Roger.

Ayant observé dans l'ensemencement sur agar d'une angine à fausses membranes sans bacille de Loëffler, des colonies abondantes de levures (elles avaient été vues dans l'examen direct de l'exsudat, sans association de filaments), M. Roger parvint à les isoler rapidement. Elles furent alors inoculées à un lapin pesant 2,750 grammes à la dose de 4 centimètres cubes de culture dans bouillon glycosé. Huit jours plus tard, l'animal étant bien portant reçut une nouvelle dose de 4 centimètres cubes, et enfin une autre de 6 centimètres cubes dix

jours après celle-ci. Sacrifié trois jours plus tard, l'animal ne présentait aucune lésion.

M. de Stoecklin ayant constaté que le saccharomyces albicans, retiré des angines, n'est pas pathogène, en recherche la cause dans la coexistence de ce micro-organisme avec le bacille de Loëfller, auquel il l'a trouvé si fréquemment associé. Pour déterminer quelles sont leurs relations, si ce sont des rapports de simple coexistence, d'association ou d'antagonisme, il institua plusieurs séries d'expériences que nous rapportons brièvement :

1^o Des cobayes reçoivent sous la peau un dixième de centimètre cube d'une culture mixte sur bouillon de diphtérie hypervirulente (0^{cc}, 01 de culture filtrée de vingt-un jours tuait un cobaye de 300 grammes en cinq jours) et de saccharomyces. Des témoins reçoivent un dixième de centimètre cube de culture pure de diphtérie. Les premiers succombent seuls en 48 heures, un d'eux survit 7 jours. Les seconds au contraire inoculés avec de la diphtérie pure survivent 7 jours et cependant c'étaient les plus chétifs de la série.

Il faut en conclure qu'entre la diphtérie et le muguet « *il n'y a pas antagonisme mais synergie, c'est-à-dire association avec augmentation de virulence extrêmement notable* ».

L'autopsie ne révèle que des lésions inflammatoires toxiques. Pas de traces d'abcès mycotiques, mais un liquide d'œdème dans le tissu cellulaire sous-cutané, où on retrouve, même à des distances considérables du point d'inoculation, des levures à l'état très pur;

2° Dans une seconde série, on injecte dans les veines à des lapins 5 centimètres cubes de cultures pures de *saccharomyces albicans* et 0^{cc}, 01 de culture mixte. Trois lapins meurent entre 18 et 40 heures. Un témoin qui a reçu 0^{cc}, 1 de diphtérie pure survit.

A l'autopsie des premiers, on trouve une multitude d'infarctus hémorragiques des reins et des poumons, quelques rares groupes de levures dans les reins, des granulations du muscle cardiaque et du péricarde.

Un quatrième lapin ayant reçu les mêmes doses que ceux-ci, est sacrifié au bout de 18 jours. Il présente quelques lésions pulmonaires en voie de guérison.

L'action toxique était due uniquement au *saccharomyces albicans*, toujours retrouvé dans les organes principalement dans les reins. Nulle part on n'a rencontré de bacilles de Loëffler;

3° Une autre expérience montre que les levures obtenues par cultures du liquide œdémateux des cobayes n'ont pas de virulence. « *Le saccharomyces a donc besoin pour pouvoir se maintenir dans l'organisme et vivre à ses dépens, du concours de la diphtérie* » (De Stoecklin).

Les relations qui existent entre la diphtérie et le *saccharomyces albicans* étant bien déterminées, il serait intéressant de rechercher les rapports de celui-ci, avec les microbes auxquels on le trouve si souvent associé: dans les angines, les concrétions buccales, les abcès, etc. Des résultats de leur action réciproque, découlerait peut-être l'explication de bien des phénomènes encore obscurs de l'infection mycotique.

CONCLUSIONS

I. — Le champignon du muguet affecte deux formes distinctes : tantôt il est constitué par des levures, tantôt par des filaments mycéliens. C'est ce qui l'a fait considérer comme un type de transition entre les Blastomycètes et les Mycomycètes ; pour cette raison aussi, on lui a donné le nom de myco-levure. Il faut remarquer que dans certains cas, plusieurs variétés de levures vraies peuvent donner naissance à du mycélium.

II. — Contrairement à l'opinion classique, nous avons constaté que, dans les plaques de muguet buccal, le champignon peut se présenter sous trois aspects différents : on voit le plus souvent des filaments mycéliens mélangés à des levures, parfois des levures sans traces de mycélium, exceptionnellement du mycélium sans levures.

En cultivant comparativement plusieurs échantillons de muguet buccal, on arrive à se convaincre que tous présentent une somme de caractères généraux, suffisamment constants pour permettre de les considérer comme appartenant à une seule espèce ; plusieurs offrent certaines particularités qui permettent de les décrire comme des variétés.

L'espèce *saccharomyces albicans* comprend donc un grand nombre de variétés, plus ou moins bien fixées et plus ou moins faciles à ramener au type fondamental. Il en est de ce parasite, comme de certaines bactéries. Ne sait-on pas que dans l'espèce *coli-bacille*, on a dû décrire de nombreuses variétés distinctes. Dans les deux cas, il existe des formes de transition qui empêchent de trop dissocier le groupe.

III. — Le *saccharomyces* retiré des plaques de muguet s'est toujours montré pathogène, tandis que celui qui provient des angines est généralement dépourvu de virulence.

Injectées dans les veines, les cultures des variétés virulentes entraînent la mort en quelques jours ; il faut généralement introduire un à deux centimètres cubes. Mais par des passages successifs à travers les animaux, on peut exalter la virulence au point de tuer avec un dixième de centimètre cube.

IV. — Les lésions varient quelque peu suivant l'échantillon employé ; ce qui explique les résultats différents obtenus par les expérimentateurs.

Les reins sont toujours atteints. Les centres nerveux, l'intestin, le foie, les poumons sont envahis avec une fréquence qui varie suivant la virulence des levures, la quantité introduite et surtout la variété étudiée. Il existe notamment des échantillons de *saccharomyces* qui atteignent constamment le cerveau et le cervelet et provoquent des phénomènes nerveux très intenses. Si

quelques auteurs ont nié l'existence de ces troubles nerveux, c'est qu'on ne les observe pas avec toutes les variétés.

V. — Dans certains cas, une variété très virulente introduite dans les veines peut tuer rapidement par une sorte de septicémie; à l'autopsie on ne trouve aucune lésion.

VI. — Par des inoculations à doses progressivement croissantes, on peut arriver à conférer aux animaux une immunité notable. On les vaccine contre l'action d'une dose virulente égale ou supérieure à la dose mortelle.

VII. — L'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale ne produit le plus souvent qu'une lésion locale. Dans certains cas cependant, quand l'échantillon est très virulent, la mort survient, parfois précédée de manifestations nerveuses. L'autopsie ne révèle aucune lésion viscérale et les cultures restent stériles. La mort doit donc être attribuée à une intoxication.

VIII. — En nous basant sur les cas de mort sans lésions apparentes, sur les cas de mort consécutivement aux inoculations sous-cutanées ou intrapéritonéales, sur les examens histologiques des lésions, qui démontrent que le processus pathologique diffuse loin de l'endroit où le parasite s'est arrêté, nous arrivons à conclure que dans l'oïdomycose, comme dans les maladies bactériennes, l'intoxication joue un rôle capital. Le saccharomyces

albicans, comme les bactéries, agit surtout par ses sécrétions. Dans les deux cas, les toxines provoquent des réactions cellulaires, qui aboutissent à des modifications humorales et, dans certaines conditions, confèrent à l'animal une immunité artificielle.

Nous avons pu constater en effet que le sérum s'est profondément modifié chez les animaux infectés ou vaccinés. Il entrave le développement du parasite et provoque l'agglutinement; il agit différemment suivant la variété étudiée. L'emploi du sérum des animaux infectés ou vaccinés peut nous servir à différencier les variétés du *saccharomyces albicans*.

IX. — Nous croyons donc être en droit de conclure, que l'œidomycose qu'on peut provoquer expérimentalement et parfois observer spontanément chez l'homme, est une véritable maladie infectieuse. La notion d'infection ne doit pas être établie d'après la nature de l'agent pathogène, mais bien d'après les réactions présentées par le sujet atteint. De toutes nos recherches, il résulte que le muguet se comporte comme certaines bactéries; son action est analogue à celle du staphylocoque et de certains bacilles pseudo-tuberculeux. Les réactions cellulaires et humorales sont les mêmes dans les deux cas.

Il nous semble donc que l'étude des parasites plus élevés que les bactéries conduit à élargir considérablement le cadre des maladies infectieuses.

BIBLIOGRAPHIE

1842. BERG. — Ueber die Schwämmchen bei Kindern. Bremen.
— GRUBY. — Recherches anatomiques sur une plante cryptogame qui constitue le vrai muguet des enfants. *C. R. de l'Académie des Sciences*, Paris.
1847. VOGEL. — *Algemeine Zeitung f. Chirurgie*, etc., 1842
1847.
1853. ROBIN. — Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et les animaux. Paris.
1855. SEUX. — Recherches sur les maladies des enfants nouveau-nés.
1858. GUBLER. — Étude sur l'origine et les conditions du développement de la mucédinée du muguet. *Mém. de l'Académie de médecine*, t. XXII.
1861. LABOULBÈNE. — Recherches anatomiques et classiques sur les affections pseudo-membraneuses. Paris.
— ZENKER. — Soor in Gehirnabscessen. Berichte der Gesellschaft für Natur und Heilkunde.
1868. QUINQUAUD. — Nouvelles recherches sur le muguet. *Archives de Physiologie*.
1870. PARROT. — *Archives de Physiologie*.
— HAUSSMANN. — Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane. Berlin.
1877. PARROT. — De l'athrepsie. Paris.
— REES. — Ueber den Soorpilz. Erlangen.

1878. RESS. — Ist Soor und Kahmpilz identisch?
1880. EPSTEIN. — Prager medicinische Wochenschrift.
1883. KEHRER. — Soorpilz. Heidelberg.
1884. PURKHAEUER. — Schlundlähmung im Verlauf des Soors.
Jahrbuch für Kinderheilkunde.
1885. BAGINSKY. — Ueber Soorculturen. *Deutsche medic. Wochens.*
- KLEMPERER. — Ueber die Natur des Soorpilzes. *Centralblatt für klinische Medicin*, n° 50.
- PLAUT. — Beitrag zur systematische Stellung des Soorpilzes in der Botanik. Leipzig.
- RIBBERT. — Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. *Deutsche med. Wochens.*
1886. FREUNDENBERG. — Soor bei gesunden Menschen. *Central. f. klin. medic.*
- GRAWITZ. — Ueber die Parasiten des Soors, des Favus und Herpes tonsuraus. *Virch's Arch.*
- KLEMPERER. — Ueber den Soorpilz. Dissertation. Berlin.
- RIBBERT. — Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze in Organismus. Tagblatt der 59 Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte.
- STRUNPF. — Untersuchung über die Natur des Soorpilzes. *Centr. f. klinische med.*
- ZIEGENHORN. — Versuche über Abschwächung pathogener Schimmelpilze. *Arch. f. experimentelle Pathologie.*
1887. AUDRY. — Sur l'évolution du champignon du muguet. *Revue de médecine.*
- FISCHL. — Die Entwicklung und der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über den Soor. *Centralblatt f. Kinderheilkunde.*
- GRAWITZ. — Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. *Virch. Arch.*
- — Die Stellung des Soorpilzes in der Mykologie der Kahmpilze. *Virch. Arch.*

1887. LANGERHAUS. — Ein Fall von Soor des OEsophagus mit eitriger Entzündung der Schleimhaut. *Virch. Arch.*
- PLAUT. — Neuer Beitrag zur systematik der Soorpilzes. Leipzig.
1889. HELLER. — Ueber das Eindringen des Soorpilzes in die Gevebe und Blutgefässe. *Ref. in Baueng Jahresb.*
- LIROSSIER et ROUX. — Sur la morphologie et la biologie du champignon du muguet. *C. R. Acad. des Sciences.*
- — — Sur la mykose expérimentale due au champignon du muguet. *Lyon méd.*
- REMY. — Noté sur le muguet et les ulcérations ptérygoïdiennes des nouveau-nés. *Rev. méd. Est. Nancy.*
1890. BAUMGARTEN. — Lehrbuch der pathologische Mykologie.
- LAURENT. — Observations sur le champignon du muguet. *Bulletin de la Société belge de Médecine.*
- LIROSSIER et ROUX. — Sur la nutrition du champignon du muguet. *C. R. de l'Académie des Sciences.*
- SCHADEWELD. — Pseudodiphtherie nach Soor. *Berl. klin. Wochen. H. 39.*
- SCHMIDT. — Ueber die Localisation des Soorpilzes in den Lustwegen und ihr Eindringen in das Bindegewebe der OEsophaguschleimhaut. *Ziegler's Beiträge. Bd. VIII.*
- SCHMORLL. — Ein Fall von Soormetastase in der Niere. *Centr. f. Bakteriologie. Bd. VII.*
- SOLLTMANN. — Soor Eulenburg's Encyclopädie.
- BERTI et BLASI. — Del mughetto endomico nei brefo-trophi. *Att. de cong. ped. ital.*
1891. GIULINI. — Soor der Vulva. *Centralblatt für Gynäkologie.*
- HENOCH. — Vorlesungen über Kinderkrankheiten. VI Auflage.
- ACHALME. — Le champignon du muguet. *Gaz. des Hôp. Paris, n° 49.*
- THOMER. — Soor des Rachens nach Influenza. *Ney Yorkes medt., etc.*

1892. VALENTIN. — Ein Fall von Soor des Mittelhors. *Arch. f. Ohrenheilkunde*. Bd. XXVI.
- WAGNER. — Ueber Soor. *Centralbl. f. Kinderheilkunde*. Bd. I.
1893. GRASSET. — Étude d'un champignon parasite de l'homme. *Arch. de méd. expérimentale*.
- RUNGE. — Die Krankheiten der ersten Lebensstage.
- AUFRECHT. — Zur Behandlung des Soors in der Speiseröhre und im Magen. *Ther. mon.* Berlin.
- MARAUTONIO. — Contributo alla biologia del fungo del mughetto. Roma.
- TROISIER et ACHALME. — Sur un cas cliniquement identique au muguet et causé par une levure véritable. *Arch. de méd. expér.*
1894. GRASSET. — Etudes sur le muguet. *Thèse*, Paris.
- HELLER. — Beiträge zur Lehre von Soor. *Deut. Arch. f. Klin. med.* Berlin.
- METTENHÉMER. — Soor in höherem Alter. *Memor.* Heidelb.
- ROSENTHAL. — Beitrag zu den blasenbildenden Affectionen der Mundschleimhaut. Leipzig.
1895. STOOS. — Untersuchungen über den Soor des Mundes. *Annales Suisses des Sciences médicales*.
- TEISSIER. — Angine pseudo-membraneuse produite par le champignon du muguet. *Arch. de méd. expér.*
1896. CHARRIN et OSTROWSKI. — L'oïdium albicans, agent pathogène général. *Société de Biologie*. Paris.
- GUIMBRETIERE. — Essai sur l'angine pseudo-membraneuse due au muguet. *Thèse*, Toulouse.
- ROGER. — Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'oïdium albicans. *Soc. de Biologie*.
- — Les Infections non bactériennes. *Rev. générale des Sciences*.
- OSTROWSKI. *Thèse*, Paris. Recherches expérimentales sur l'infection générale produite par le champignon du muguet.

1896. GUIDI. — Ueber Soor, seine Mykologie und Meetastasenbildung. *Vien. méd. Blatt.*
1897. ROGER et JOSUÉ. — Des altérations du rein dans l'oïdomycose expérimentale. *Bullet. de la Société anatomique.*
- TEISSIER. — Contribution à l'étude du champignon du muguet. *Arch. de méd. expérimentale.*
- ROGER. — De quelques maladies infectieuses observées à l'hôpital d'Aubervilliers. *Revue de médecine.*
- MONNIER. — Considérations sur les mycoses cérébrales et plus particulièrement sur la généralisation du muguet : à propos d'un cas d'abcès cérébral chez un syphilitique tuberculeux. *Gaz. méd. de Nantes*, 27 nov. 1897.
1898. H. DE STOECKLIN. — Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levures trouvées dans les angines suspectes de diphthérie. *Arch. de méd. expér.* janvier.
- PINEAU. — Généralisation du muguet chez l'homme. *Thèse*, Paris.

VU ET APPROUVÉ :

Le président de thèse,
DIEULAFOY.

Vu :

Le doyen,
P. BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
O. GRÉARD.



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT